

Ulf Rosén

FLUORTIOFENER

FRAMSTÄLLNING OCH
SPEKTROSKOPISKA UNDERSÖKNINGAR

Lund 1972

FLUORTIOFENER
FRAMSTÄLLNING OCH SPEKTROSKOPISKA UNDERSÖKNINGAR

Ulf Rosén

Organisk kemi 1, Kemicentrum
Lunds Universitet



Printed in Sweden
Studentlitteratur
Lund 1972

Jag vill här rikta ett varmt tack till min handledare, professor Salo Gronowitz, för den inspirerande ledning och hjälp jag erhållit under utförandet av detta arbete.

Jag vill också tacka fil dr Sören Rodmar vid Fysiska Institutionen, Uppsala Universitet, för gott samarbete vid utförandet av NMR-studierna.

Till mina kolleger och vänner, som bidragit till att skapa en trivsamt miljö på institutionen, framföres ett hjärtligt tack.

Jag vill vidare tacka Fru Ann Downer för utskrift av manuskriptet, Fru Britta Maltesson för ritning av figurerna och Fru Gun-Britt Lindahl, laboratorieingenjörerna Jan Glans och Rolf Servin för upptagning och utvärdering av masspektrerna.

Finansiellt stöd har erhållits från Statens Naturvetenskapliga Forskningsråd, Matematisk-Naturvetenskapliga Fakulteten vid Lunds Universitet och Kungliga Fysiografiska Sällskapet i Lund.

Jag vill också särskilt tacka Astra Läkemedel AB, som gjort denna undersökning möjlig, genom att i USA anskaffa och bekosta den nödvändiga perklorylfluoriden.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552412_0018

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

SUMMARY 7

INLEDNING 12

1. METODER FÖR AROMATISK FLUORERING 14
 - 1.1 Inledning 14
 - 1.2 Monofluorering 14
 - 1.3 Polyfluorering 23
2. SYNTES AV SUBSTITUERADE FLUORTIOFENER 30
 - 2.1 Inledning 30
 - 2.2 Syntesmetoder 31
3. NMR SPEKTROSKOPISKA UNDERSÖKNINGAR 49
 - 3.1 Inledning 49
 - 3.2 NMR studier av 2- och 3-fluortiofen samt av polyfluortiofenerna 54
 - 3.2.1 Inledning 54
 - 3.2.2 Resultat och diskussion 55
 - 3.3 Substituenteffekter på NMR parametrarna i främst "para"- och "meta"-substituerade 2- och 3-fluortiofener 66
 - 3.3.1 Inledning 66
 - 3.3.2 Korrelationer med substituenternas elektronegativiteter 74
 - 3.3.3 Korrelationer med substituentkonstanter 78
 - 3.3.3.1 Inledning 78
 - 3.3.3.2 Resultat och diskussion 79

4. MASSPEKTRA AV SUBSTITUERADE FLUORTIOFENER 94

4.1 Inledning 94

4.2 Karboxylsyror, aldehyder, acetvlföreningar
och estrar 95

4.3 Klor-, brom- och jodföreningar 99

4.4 Alkylföreningar 100

4.5 Cyanoföreningar 102

4.6 Metoxi- och metyltioföreningar 102

4.7 Fenylföreningar 105

4.8 Aldoximer 107

4.9 Metylsulfonylföreningar 109

4.10 Nitroföreningar 112

5. EXPERIMENTELL DEL 113

5.1 Experimentella data 113

5.2 Metod A 115

5.3 Metod B 117

5.4 Metod C 121

5.5 Metod D 128

5.6 Metod E 134

5.7 Icke fluorerade föreningar 138

LITTERATURFÖRTECKNING 140

SUMMARY

This work describes the syntheses and NMR and mass spectroscopic studies of a large number of fluorothiophenes.

In 1963 Schuetz et al.¹ found that 2-fluorothiophene, 2-fluoro-5-methylthiophene and 2-fluorothianaphthene could be made by the action of perchloryl fluoride on the corresponding lithium derivative, which was made by metalation with an alkyllithium reagent.

We have now shown that fluorination with perchloryl fluoride can also be carried out after halogen-metal exchange at -40°C .

Twenty 2-fluoro-5-substituted thiophenes (Table 2), fifteen 2-fluoro-4-substituted thiophenes (Table 3), fifteen 3-fluoro-5-substituted thiophenes (Table 4), eight 3-fluoro-2-substituted thiophenes (Table 5) and eight other fluorothiophenes (Table 6) were synthesized by the following general methods:

Method A. Metalation of a suitable thiophene derivative with alkyllithium and fluorination at ca -10°C .

Method B. Halogen-metal exchange between a bromothiophene and alkyllithium at -40°C and fluorination at the same temperature.

Method C. Electrophilic substitution reactions in 2- and 3-fluorothiophene.

Method D. Since fluorine as substituent does not react with alkyllithium reagents, halogen-metal exchange between a fluoro-bromothiophene and an alkyllithium reagent at -70°C followed by reaction with various reagents was a very useful method.

Method E. In this method a substituent already introduced was modified by well-known reactions.

The methods of choice for the different compounds are also recorded in the tables previously mentioned.

The electrophilic substitution reactions investigated were: Acetylation with acetic anhydride using phosphoric acid as catalyst, bromination with bromine in acetic acid, iodination with iodine-iodic acid, chlorination with sulphuric chloride, Vilsmeier formylation and nitration with nitric acid in acetic acid-acetic anhydride. All reactions, except the nitration, gave only the 5-isomer with 2-fluorothiophene. The nitration gave only a very small amount ($<2\%$) of β -isomers as detected by combined glc-mass spectroscopy. The absence or low amount of β -isomers is quite understandable, as fluorine has a very large $-I$ effect but at the same time a large $+M$ effect, thus directing a substituent to the 5-position ("para"). Furthermore, the ortho-para ratio for fluorobenzene is the smallest for the halobenzenes.

The halogenations and the formylation of 3-fluorothiophene gave only the 2-isomer. Acetylation yielded about 93% 2-acetyl-3-fluorothiophene and 7% 5-acetyl-3-fluorothiophene. The nitration of 3-fluorothiophene yielded about 88% 2-nitro isomer and 12% 5-nitro isomer. Electrophilic substitution with 3-fluorothiophene is thus not as selective as with 2-fluorothiophene.

The various NMR parameters from the ^1H and ^{19}F magnetic resonance spectra of 2- and 3-fluorothiophene, the four difluorothiophenes, 5-bromo-2,3-difluorothiophene, 3-bromo-2,5-difluorothiophene and 2,3,5-trifluorothiophene are recorded in Tables 7-13. The parameters are discussed and the proton chemical shifts and the proton-proton spin coupling constants are compared with those in other substituted thiophenes. The proton-fluorine and fluorine-fluorine spin coupling constants are compared with the corresponding ones in other aromatic systems.

Our main interest was concentrated on the NMR studies of 5-substituted 2-fluorothiophenes ("para" type), 4-substituted 2-fluorothiophenes and 5-substituted 3-fluorothiophenes ("meta" types). In order to exclude possible steric effects on the NMR parameters, the three "ortho" series were not investigated. All NMR parameters for the types of compounds mentioned above were determined (Tables 14-19), and correlated with the substituent constants F and R of Swain and Lupton² by means of

linear two parameter equations, $z = i + fF + rR$, where z is the NMR parameter, i is the intercept and f and r the regression constants (Tables 21, 22, 23).

Good correlations were obtained for most of the NMR parameters, except for J_{2F-3} and J_{2F-5} in 4-substituted 2-fluorothiophenes and J_{3F-4} in 5-substituted 3-fluorothiophenes. The constants f and r in the regression equations give the relative inductive and mesomeric contributions to the shifts and coupling constants.

Regression analyses of the fluorine chemical shifts in para- and meta-substituted fluorobenzenes determined by Taft et al.³ were performed for comparison with the results on the fluorothiophenes (Table 21). Comparison of the regression equations for 5-substituted 2-fluorothiophenes and para-substituted fluorobenzenes shows that the fluorine shifts are very similarly affected by the resonance parameter. The fluorothiophene shift is, however, 50 % more sensitive to the inductive effect. For the "meta"-substituted thiophenes the field effect is of greater importance in the determination of the chemical shifts than for meta-substituted fluorobenzenes. However, while the mesomeric contribution to the shifts is of importance in the two thiophene cases, it is insignificant in the benzene case, in agreement with earlier findings.³

Regression analyses of the proton shifts in monosubstituted thiophenes taken from Ref. 4 were undertaken (Table 24) and compared with the proton chemical shifts in the monosubstituted fluorothiophenes (Table 22). The values of the regression constant r for the monosubstituted thiophenes reproduce the proposed order of the mesomeric effect on proton chemical shifts in Ref. 4. The ratios between the mesomeric contributions to the proton shifts are as follows $\delta_5^3 : \delta_4^2 : \delta_4^3 : \delta_5^2 : \delta_3^2 : \delta_2^3 = 0.17 : 0.32 : 0.49 : 0.68 : 0.89 : 1$. From the regression equations it seems that there are significant inductive contributions only to the "ortho" proton shifts.

A comparison of the regression constants r and f for the proton shifts in monosubstituted thiophenes and monosubstituted fluorothiophenes shows that in the fluorothiophenes the proton shifts in all positions, except for the 3-proton shift in 4-substituted 2-fluorothiophenes are more influenced by

resonance effects than in monosubstituted thiophenes, and that the f constants of the fluorothiophenes are significantly more negative than those of the monosubstituted thiophenes. However, the reasons for these differences are not clear.

One linear relation between the spin coupling constants J_{2F-3} and J_{3F-2} in the 5-substituted fluorothiophenes (Fig 13) and one between the fluorine shifts in the "meta"-substituted fluorothiophenes (Fig 14) were obtained. Some linear relations between the proton shifts in the fluorothiophenes were also obtained (Table 24).

The mass spectra of the compounds were investigated and the fragmentation patterns were discussed. It was of interest to determine whether or not there were great differences in the fragmentation patterns of the different isomers. However, the spectra of the isomers were in general very similar, but in some cases there were quite large differences in the relative intensities of the major peaks, which is shown in tables.

Parts of this theses have been published or have been submitted for publication.

1. Nuclear Magnetic Resonance of Aromatic Heterocyclics
I. The Proton and ^{19}F Spectra of 2- and 3-Fluorothiophene
Rodmar, S., Rodmar, B., Sharma, M.K., Gronowitz, S., Christiansen, H. and Rosén, U., Acta Chem. Scand. 22 (1968) 907.
2. Nuclear Magnetic Resonance of Aromatic Heterocyclics
II. The ^1H and ^{19}F spectra of four difluorothiophenes, 5-bromo-2,3-di-fluorothiophene, 3-bromo-2,5-difluorothiophene and 2,3,5-trifluorothiophene
Christiansen, H., Gronowitz, S., Rodmar, B., Rodmar, S., Rosén, U. and Sharma, M.K., Arkiv Kemi 30 (1969) 561.
3. Nuclear Magnetic Resonance of Aromatic Heterocyclics
III. On the synthesis of substituted fluorothiophenes
Gronowitz, S. and Rosén, U., Chemica Scripta 1 (1971) 33.
4. Nuclear Magnetic Resonance of Aromatic Heterocyclics
IV. The ^1H and ^{19}F Spectra of Substituted Fluorothiophenes
An Experimental Study
Rodmar, S., Moraga, L., Gronowitz, S. and Rosén, U., Acta Chem. Scand. 25 (1971) in press.

5. Nuclear Magnetic Resonance of Aromatic Heterocyclics
V. The ^1H and ^{19}F Spectra of Substituted Fluorothiophenes
NMP Parameters and Substituent Effects
Rodmar, S., Gronowitz, S. and Rosén, U., Acta Chem. Scand.
in press.

INLEDNING

Endast några få fluortiofener är hittills kända, vilket huvudsakligen beror på att Schiemann-reaktionen ej kan användas som syntesväg, då enkla aminotiofener är mycket instabila och svåra att diazotera.

Schuetz et al.¹ öppnade emellertid vägen för framställning av fluortiofener, då man fann att 2-tienyllitium och 5-metyl-2-tienyllitium reagerade med perklorvlfuorid under bildning av motsvarande fluorföreningar.

I detta arbete beskrives vilka metoder som använts för att framställa olika substituerade fluortiofener, och i samband därmed undersöktes några elektrofila substitutionsreaktioner i 2- och 3-fluortiofen.

Föreningarna framställdes för spektroskopiska undersökningar, huvudsakligen ^1H - och ^{19}F -NMR, men även deras masspektra diskuteras.

För att utesluta eventuella steriska effekter på NMR parametrarna koncentrerade vi oss huvudsakligen på syntes av 5-substituerade 2-fluortiofener ("para"-typ), 4-substituerade 2-fluortiofener och 5-substituerade 3-fluortiofener* ("meta"-typer). För att närmare studera även F-F kopplingar syntetiserades dessutom de två andra difluortiofenerna, två bromsubstituerade difluortiofener samt en trifluortiofen.

* Benämningen 5-substituerade 3-fluortiofener användes genomgående i detta arbete hellre än den korrekta, 2-substituerade 4-fluortiofener, för att fluoratomen skall få samma nummer som i 3-fluortiofen, och för att undvika förväxlingar med den andra "meta"-serien.

De nu utförda NMR-studierna kan delvis anknytas till tidigare arbeten av Hoffman och Gronowitz, vilka ingående behandlat NMR-spektra av tiofen och en stor mängd mono- och disubstituerade tiofener.⁴⁻⁸ Intervallerna för de olika kopplingskonstanterna samt deras tecken bestämdes. Sambanden mellan kemiska skift och substituenteffekter diskuterades och ett kvalitativt samband mellan kemiska skiften och egenskaperna hos en substituent erhöles.

De mycket större substituenteffekterna på ^{19}F kemiska skift och de goda korrelationer, som erhållits mellan fluorskift och substituentparametrar i benserivat, gör en studie av ^{19}F skift i substituerade fluortiofener attraktiv, då man härigenom lättare kan studera de elektroniska effekterna av en substituent i tiofenringen, och för jämförelse med dessa effekter i andra aromatiska system.

Den kraftiga $-I$ och $+M$ karaktären hos fluoratomen gör det vidare intressant att bestämma protonernas substituentskift i de substituerade fluortiofenerna och jämföra skiften och substituenteffekterna med de, som tidigare erhållits för mono-substituerade tiofener.⁴

Studierna av storlek och tecken för H-F och F-F kopplingarna och variationen av H-F och H-H kopplingarna med substituenten kan öka den tillgängliga informationen rörande kopplingskonstanter, i vilka även fluor medverkar, i olika aromatiska system, vilket är av stort värde när bidragen från de olika mekanismerna skall diskuteras.

1. METODER FÖR AROMATISK FLUORERING

1.1 Inledning

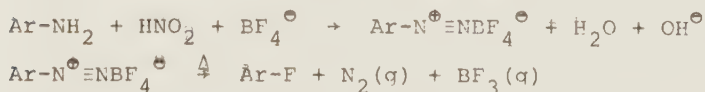
Vanliga elektrofila substitutionsreaktioner i aromatiska system går ej att genomföra med fluor, då dess höga reaktivitet ger upphov till addition och ej substitution. Fluoreringar med HOF har ej utförts, då varken svran eller dess salter är kända.⁹

Jag skall i det följande ge en kortfattad översikt över de metoder, som utarbetats för fluorering av olika aromatiska system. Fluoreringar med perklorvfluorid (reagenset som använts i detta arbete) samt med det i reaktionshänseende likartade fluoroxytrifluormetan behandlas mer ingående, då även fluoreringar av andra typer av organiska föreningar medtagits.

1.2 Monofluorering

Under monofluorering inbegripes även successiv och styrd införing av flera fluoratomer i en aromatisk ring.

Den mest använda och äldsta metoden att införa fluor i en aromatisk ring är Balz-Schiemann-reaktionen.¹⁰ Metoden innebär att man först framställer diazoniumtetrafluorboratet ur en aromatisk amin. Detta salt, som är stabilt, torkas omsorgsfullt och sönderdelas sedan termiskt.

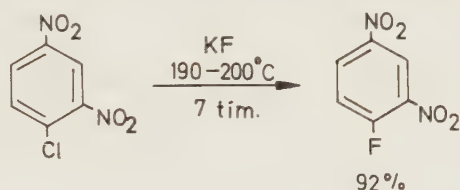


Högst fyra fluoratomer kan successivt införas i ringen. Schiemann-reaktionen är även användbar för fluorering av åtskilliga heterocykliska system.

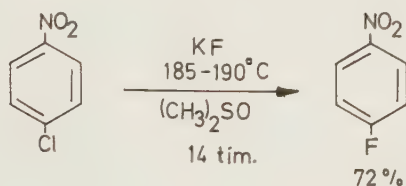
För översikt se Ref 11 och 12.

De enkla aminotiofenerna är instabila och man ansåg länge att de ej gick att diazotera.¹³ Steinkopf och Müller¹⁴ isolerade emellertid små mängder 2-tienyldiazoniumklorid och senare arbeten av rvska forskare har visat att man får goda utbyten av kopplingsprodukt mellan 2-tienyldiazoniumklorid och t ex β -naftol.¹⁵ Elektronegativa substituenten på ringen stabiliserar aminen och eliminerar risken för koppling under diazoteringen.¹⁶⁻¹⁸ Det finns emellertid inte omtalat i litteraturen någon framställning av fluortiofener genom Schiemann-reaktionen.

En med flera elektronattraherande grupper i orto- och paraställning substituerad klorbensen ger vid behandling med kaliumfluorid utan lösningsmedel motsvarande fluorförening i gott utbyte.¹⁹ Som exempel kan nämnas framställningen av 4-fluor-1,3-dinitrobensen ur 4-klor-1,3-dinitrobensen.



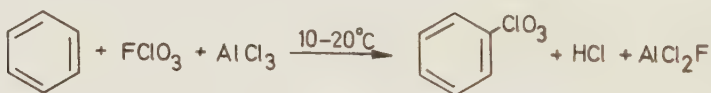
Användes ett organiskt, aprotiskt lösningsmedel underlättas reaktionen avsevärt, varvid även klorbensen med endast en aktiverande grupp i orto- eller paraställning reagerar.²⁰ Som exempel kan nämnas syntesen av p-fluornitrobensen ur p-klor-nitrobensen i dimetyl-sulfoxid.



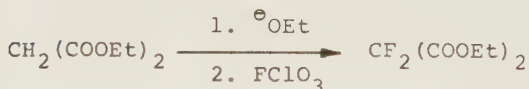
På samma sätt kan man fluorera 2-klor-nitropyridiner,²¹ om nitrogruppen sitter orto eller para till kloratomen. Kväve-atomen i pyridinringen verkar själv ej tillräckligt aktiverande för att reaktion skall äga rum, och inte heller erhålles någon fluorförening ur 2-klor-4-nitropyridin i vare sig dimetylformamid eller dimetylsulfoxid.

Perklorylfluorid (FClO_3) har visat sig vara ett värdefullt reagens för introduktion av fluor i olika system. Föreningen framställes bäst genom reaktion mellan kaliumperklorat och fluorsulfonsyra.²² Perklorylfluorid kokar vid -47°C och är i sig själv stabil, men blandningar med oxiderbara substanser är farliga.

Genom inbubbling av gasformig perklorylfluorid i en suspension av torr aluminiumklorid i bensen inträffar en reaktion, som är analog med Friedel-Crafts reaktionen, varvid perklorylbensen erhålles.²³ Reaktionen går ej att genomföra, om ringen är deaktiverad genom en elektronegativ grupp t ex NO_2 .



Samma forskare²⁴ behandlade malonester med två ekvivalenter natriumetoxid i etanol och bubblade sedan in perklorylfluorid under kylning och uppgav, att man isolerat difluormalonester i högt utbyte.

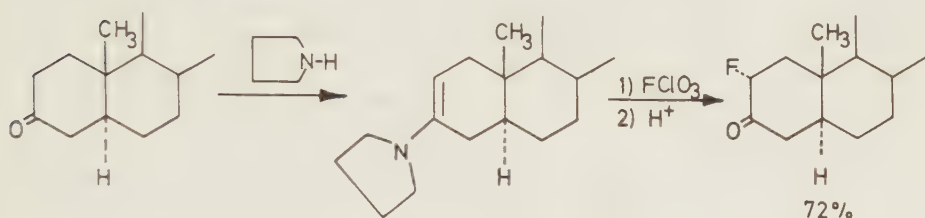


Senare försök²⁵ visar emellertid att reaktionen är mer komplicerad och att följande produkter kunde isoleras: difluormalonester, etylmalonester, malonester, etylfluormalonester och fluormalonester.

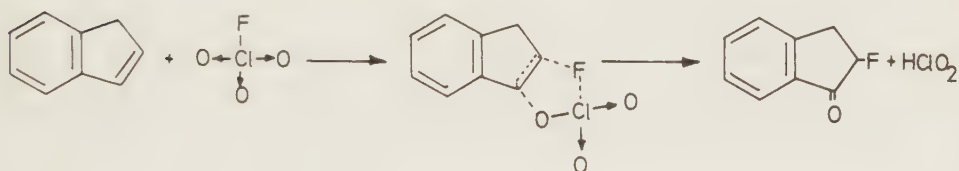
Åtskilliga forskare har arbetat med syntes av α -fluor-ketoner och vinyloger av dessa inom steroidkemin och använt perklorylfluorid som fluoreringsmedel. Härvid överför man först ketonen till enamin,²⁶⁻²⁹ enoleter,²⁹⁻³⁰ monoacetat,^{29,31}

enamid³² eller hydroximetylenförening^{33,34}, som är kraftigt aktiverande, varefter behandlingen med perklorylfluorid utföres.

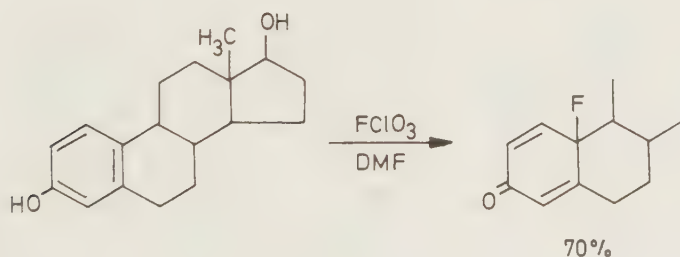
Ett exempel på en sådan reaktion är syntesen av 2 α -fluorkolestan-3-on ur kolestanon.²⁶



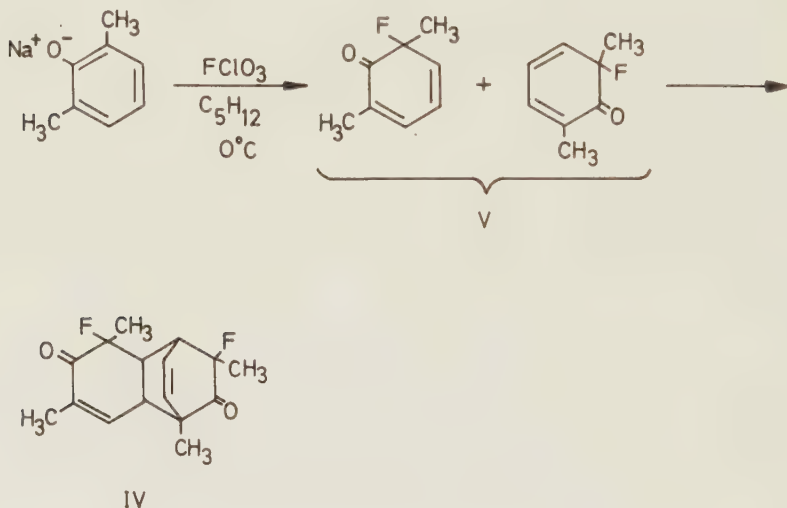
Perklorylfluorid reagerar med olefiner av indentypp i en elektrofil reaktion, som Neeman³⁵ givit namnet oxofluorering. Med inden i vatten och dioxan erhålles fem olika produkter, därav mest 2-fluorindanon (46 % av det totala utbytet).



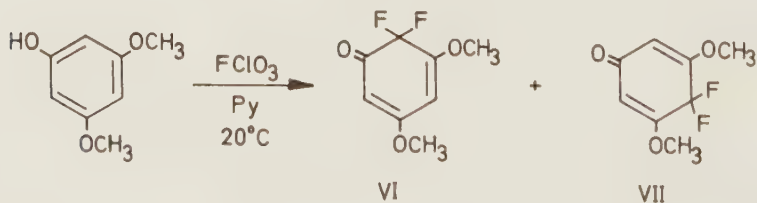
Vissa fenoler reagerar med perklorylfluorid. Estradiol i dimetylformamid (rumstemp, 24 t) gav 10 β -fluor- Δ^4 -dehydro-19-nortestosteron i gott utbyte.³⁶ Ett antal andra 10 β -fluorsteroider syntetiserades på samma sätt.



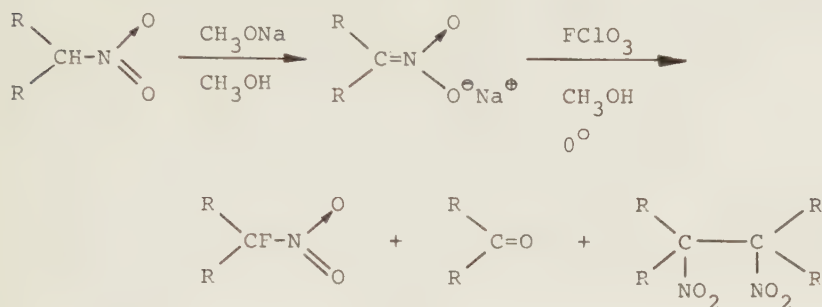
Vid reaktion³⁷ mellan perklorylfluorid och en suspension av natrium-2,6-dimetylfenoxid i pentan eller toluen vid 0°C erhöjls efter upparbetning och kromatografering 2,6-dimetyl-fenol, 2,6-dimetylbensokinon, 2,2',6,6'-tetrametyl-4,4'-di-fenokinon och i ca 20 % utbytte en ny förening, som karakteri-serades som dimeren (IV) av 6-fluor-2,6-dimetyl-2,4-cyklohexa-dienon (V). Dimeriseringen innebär att 4,5-dubbelbindningen i en molekyi reagerar med 2,5-diensystemet i en annan.



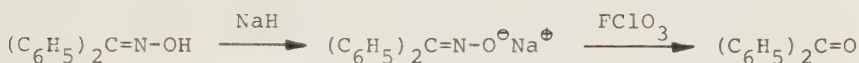
En annan reaktion, som ger dienoner, upptäcktes av Taub.³⁸ 3,5-Dimetoxifenol i pyridin reagerade med perklorylfluorid vid 20°C och gav gott utbytte av en 1:1 blandning av dienonerna VI och VII.



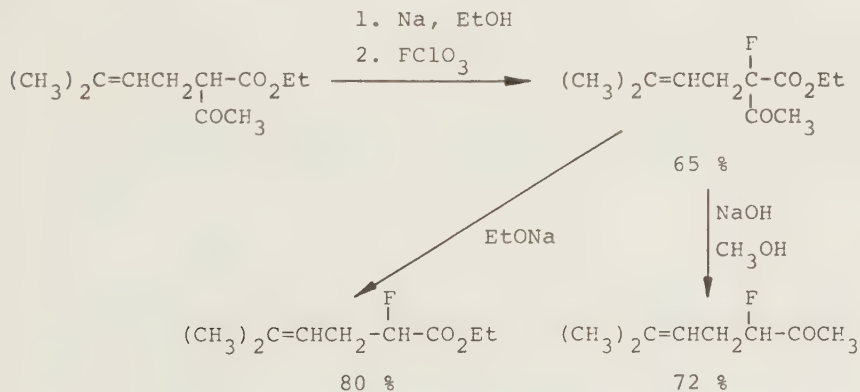
Vid behandling av natriumsaltet av sekundära nitroföreningar med perklorylfluorid erhålles fluornitroföreningar i 36-42 % utbyte, motsvarande keton i 32-55 % utbyte samt en mindre del vic-dinitroförening.³⁹



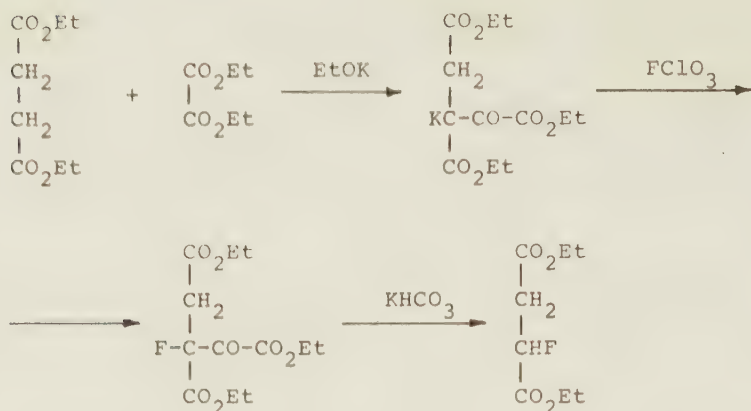
Enkla ketoximer överföres till motsvarande ketoner genom behandling med bas och sedan med perklorylfluorid.⁴⁰



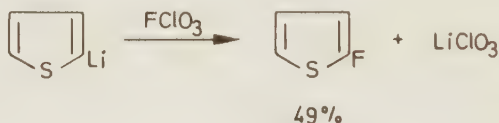
Anjonen av en β -ketoester kan reagera med perklorylfluorid och ge α -fluor- β -ketoestern,⁴¹ som vid ketonspaltning ger 3-fluor-2-ketonen. Vid behandling av α -fluor- β -ketoestern med katalytisk mängd natriumetoxid undergår den en retro Claisen-kondensation, varvid α -fluorkarboxylsvraestern erhålles.



Dean och Pattison⁴² framställde fluordietiylsuccinat på följande sätt:



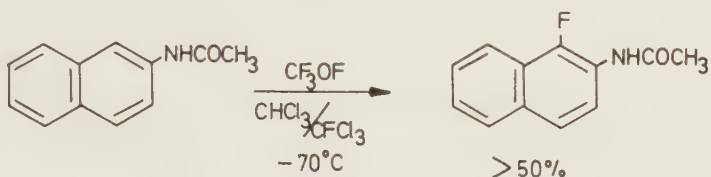
Schuetz et al.¹ fann år 1963 att 2-fluortiofen, 2-fluor-5-metyltiofen och 2-fluortianaften kunde framställas, genom att motsvarande litiumförening fick reagera med perklorylfluorid i torr eter.



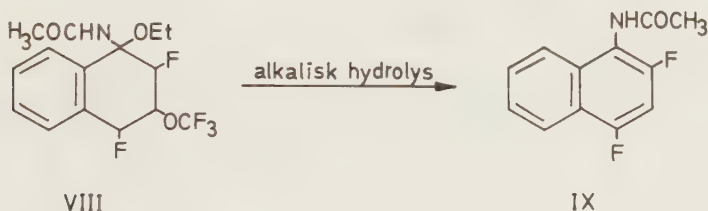
Detta var första gången man lyckats framställa 2-fluortiofen i relativt gott utbyte. Tidigare (1949) framställde van Vleck⁴³ 2-fluortiofen ur 2-jodtiofen och SbF_3 i lågt utbyte (<10 %). Schuetz et al.¹ försökte även att framställa fluorbensen ur fenyllitium och perklorylfluorid, men härvid erhöles endast perklorylbensen i 11 % utbyte.

Samtidigt med detta arbete har Schuetz och Nilles⁴⁴ undersökt några elektrofila substitutionsreaktioner samt metalleringen av 2-fluortiofen. Resultaten överensstämmer väl med de som erhållits i detta arbete för motsvarande reaktioner. Noteras bör dock att de ej anger någon bildning av β -isomer vid nitreringen, men de påstår ej heller mer än att man fick 98 %-ig renhet med avseende på 2-fluor-5-nitrotiofen.

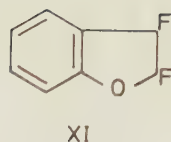
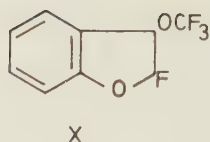
Barton et al. har studerat reaktionen mellan fluoroxi-föreningar, särskilt fluoroxitrifluormetan, och aktiverade olefiner⁴⁷ och därvid funnit att kraftigt aktiverade olefiner t ex enaminen av kolesterol ger samma fluorförening som med perklorylfluorid. Med mindre aktiverade system eller deaktiverade olefiner erhålles normalt ingen reaktion med perklorylfluorid,^{47,48} men däremot reagerar samma substanser med fluoroxitrifluormetan under milda betingelser. Detta ledde till att man undersökte, om fluoroxitrifluormetan kunde användas som källa för "elektrofilt fluor" för fluorering av tillräckligt aktiverade aromatiska system.⁴⁹ Genom behandling av N-acetyl- β -naftylamin i $\text{CHCl}_3/\text{CFCl}_3$ med CF_3OF erhöles N-acetyl- α -fluor- β -naftylamin i över 50 % utbyte.



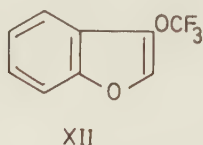
Reaktionen mellan N-acetyl- α -naftylamin och CF_3OF i CFCl_3 (innehållande små mängder etanol) följde en annan reaktionsväg. Huvudkomponent var nu förening VIII, som vid alkalisk hydrolys gav förening IX.



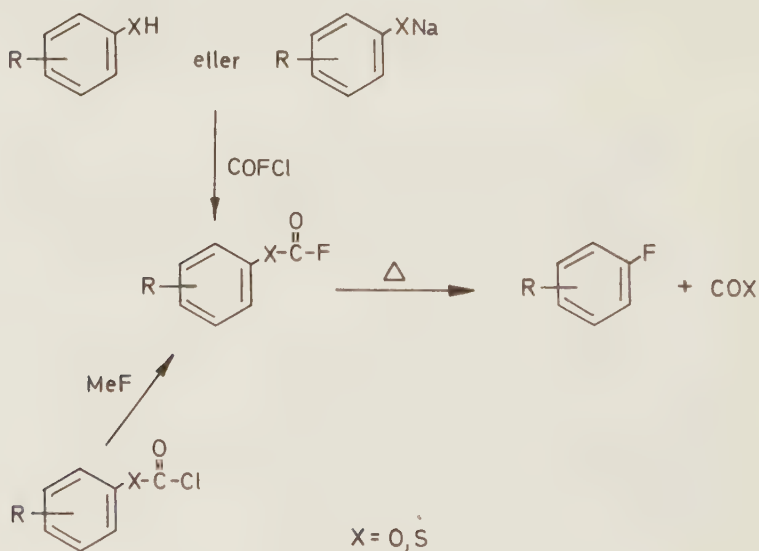
2,3-Bensofuran reagerade med CF_3OF och gav två addukter X (mest) och XI.



Vid alkalisk hydrolys av X erhöles förening XII.



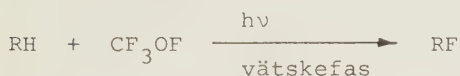
Christie och Pavlath⁵⁰ har visat, att man kan framställa fluoraromater genom termisk sönderdelning av fenylfluorformiater eller fenyltiofluorformiater i gasfas.



R måste ha hög termisk stabilitet. Reaktionen går bäst när R = Br, Cl, CH₃ eller CF₃. Mekanismen för sönderdelningen föreslås vara av S_Ni-typ.

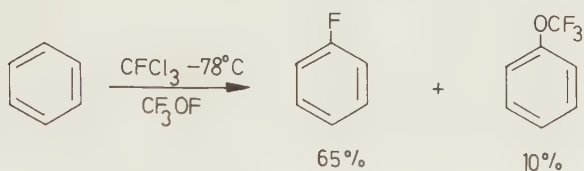


Kollonitsch et al.⁵¹ visade nyligen att man kan substituera väte mot fluor i olika organiska föreningar genom en ljus-inducerad reaktion med CF₃OF i vätskefas.



Man fann att ljusflödet måste vara mycket kraftigt för att reaktionen skall gå bra.

Vid reaktion med bensen i CFC1₃ vid -78°C under en timme erhöles sålunda 65 % fluorbensen och 10 % trifluormetoxibensen.



Utan strålning erhöles endast 17 % fluorbensen. Likaså ger gasfasreaktion, även med strålning, lågt utbyte.

1.3 Polyfluorering

Såvida inget särskilt referensnummer gives har uppgifterna angående polyfluorering hämtats från Ref 52, och referenser däri.

Polyfluorerade aromater, och då speciellt perfluorerade, har under senare tid blivit alltmer intressanta ur industriell

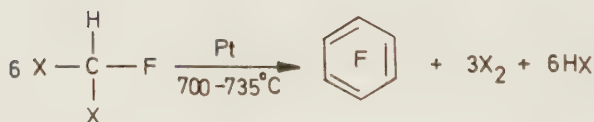
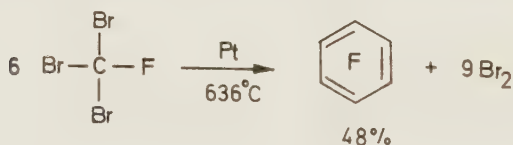
synvinkel, eftersom de har många egenskaper som gör dem attraktiva. De har t ex hög termisk stabilitet, är icke eldfarliga, har stor stabilitet mot strålning och är ofta inerta. Hexafluorbensen t ex är dock reaktiv mot nukleofiler och inert mot elektrofiler, medan motsatta förhållandet råder för bensen.

För att syntetisera polyfluoraromater har tre generella syntesmetoder utvecklats:

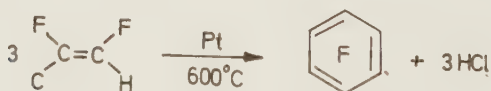
1. Pyrolys av enkla fluorhalometaner, -etaner och -etylener.
2. Fluorering/dehalogenering. I dessa metoder är utgångsmaterialet oftast ett aromatiskt kolväte.
3. Utbytesreaktioner i perhalogenerade aromatiska föreningar.

Pyrolytiska metoder

Trots ett ofördelaktigt förhållande mellan molekylvikterna hos utgångsmaterialen och produkterna, är dessa metoder bra om man har billiga utgångssubstanser och kan nå skapliga utbyten. Dessvärre kan man ofta få svårigheter att isolera rena produkter genom fraktionerad destillation. Några typiska pyrolytiska reaktioner ges nedan:

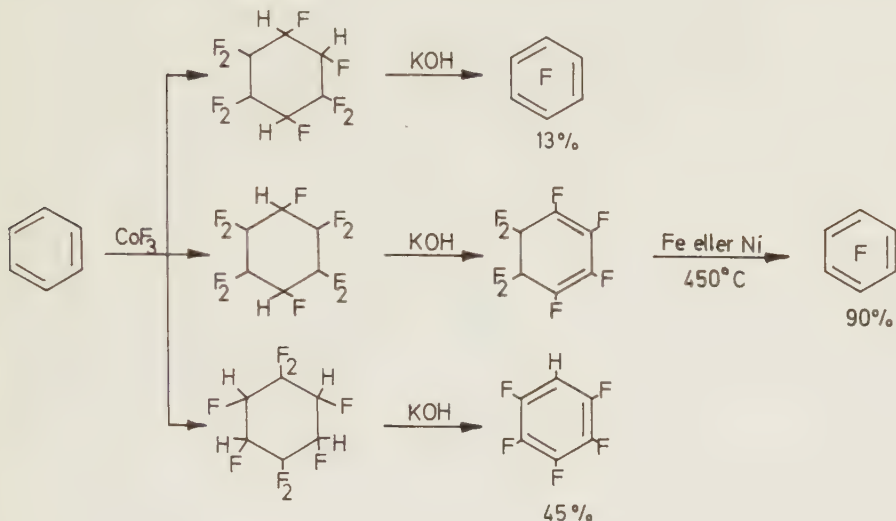


X = Cl 9 %; X = Br 33 %



Fluorering/dehalogenering

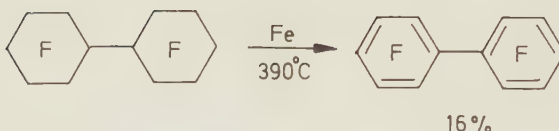
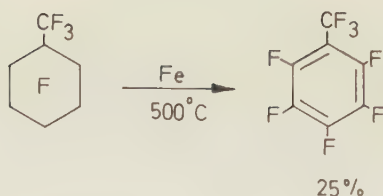
Dessa metoder har huvudsakligen utvecklats av Tatlow och medarbetare. Den stora svagheten är att ungefär hälften av fluoren överföres till fluorväte vid aromatiseringen, vilket är synnerligen oekonomiskt. Några typiska reaktioner ges nedan.



En modifikation av Musgrave innebär klorering och fluorerings av bensen med klortrifluorid och efterföljande deklorerings och defluorerings. Här kan man alltså spara på den dyra fluoren vid aromatiseringen.

Även om ekonomin inte är särskilt god utgör fluorerings/defluorerings också en generell metod att framställa fluoralkylsubstituerade fluorbensener, annulerade fluoraromater, fluorerade bifenyler och fluorerade heterocykler. Några exempel ges nedan:





Utbytesreaktioner

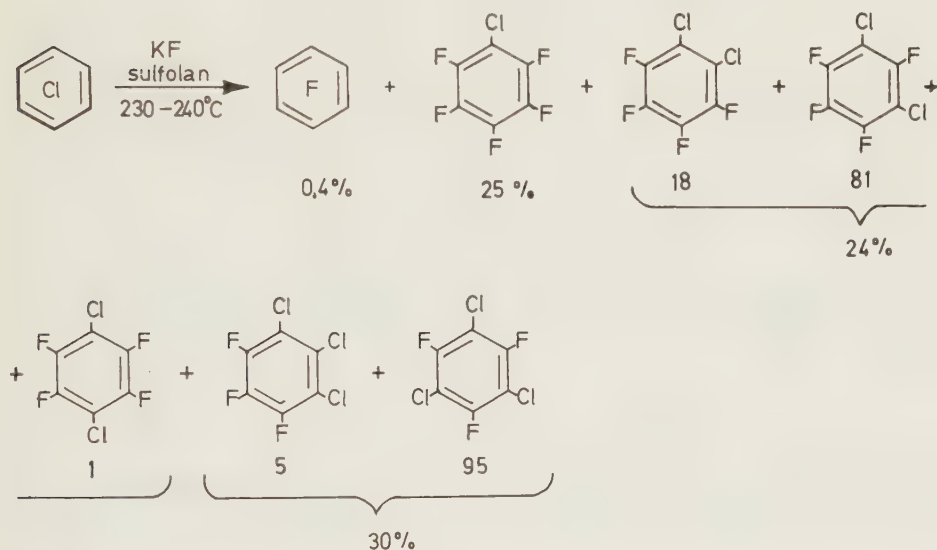
Den stora nackdelen med fluorering/dehalogenering är som tidigare visats att aromaticiteten hos utgångsmaterialet förstörs vid fluoreringen och sedan måste återställas genom metoder, som överför ca hälften av införd fluor till fluorväte. Metoder, som grundar sig på direkt utbyte av halogenatomer i perhaloaromatiska föreningar, har utarbetats för att undvika aromatiseringssteget.

Finger och medarbetare framställde 1,3,5-triklortrifluorbensen genom att behandla hexaklorbensen med kaliumfluorid i dimetylformamid och dimetylsulfoxid.

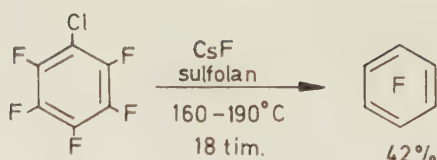


Maynard använde N-metylpyrrolidon som lösningsmedel och erhöll 1,3,5-triklortrifluorbensen (23 %), diklortetrafluorbensen (34 %) och en liten mängd klorpentafluorbensen.

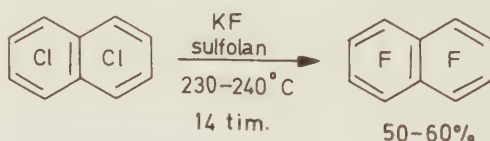
Fuller⁵³ har visat att sulfolan är ett utmärkt lösningsmedel för reaktioner av denna typ. Att sulfolan är speciellt lämpat som lösningsmedel anses bero på dess höga kokpunkt, goda termiska och kemiska stabilitet, frånvaro av sidoreaktioner samt den goda solvatiseringen av katjoner i detta medium. Vid behandling av hexaklorbensen med kaliumfluorid i sulfolan vid 230-240° under 18 tim erhöles sålunda: hexafluorbensen (0,4 %), klorpentafluorbensen (25 %), diklortetrafluorbensener (24 %) och triklortrifluorbensener (30 %).



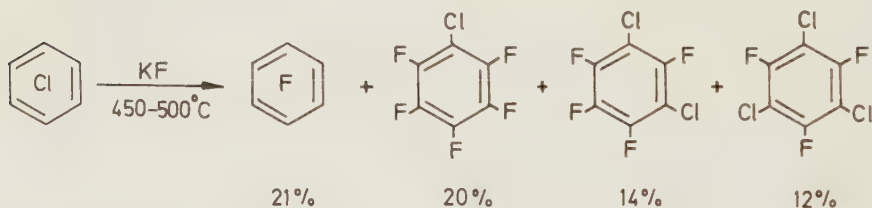
Utbytet av hexafluorbensen blev mycket litet även med klorpentafluorbensen som utgångsmaterial. När klorpentafluorbensen behandlades med cesiumfluorid i sulfolan vid 160-190° under 18 tim, erhöles emellertid hexafluorbensen i 42 % utbyte samt oförbrukat utgångsmaterial.



Perklornaftalen gav däremot goda utbyten av perfluornaftalen direkt med kaliumfluorid i sulfolan vid 230-240°C.



Andra arbeten har visat, att även hexaklorbensens kan till avsevärd del överföras till hexafluorbensen vid reaktion med kaliumfluorid vid 450-500°C i autoklav.

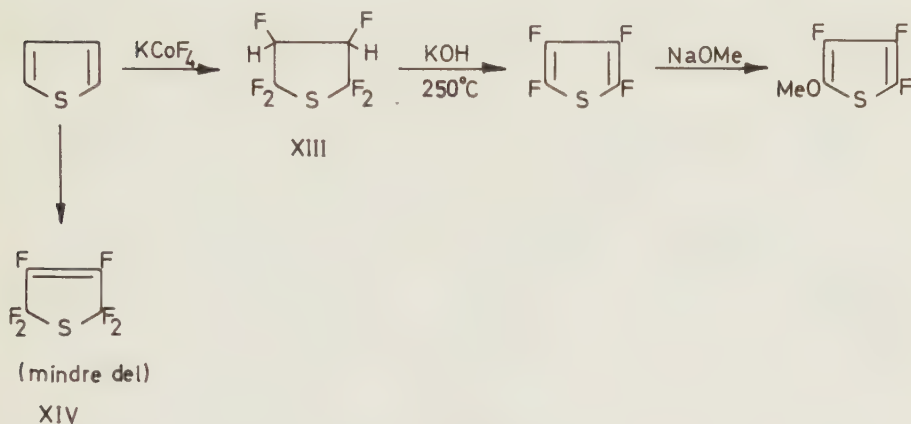


På samma sätt kan pentafluorpyridin erhållas ur pentaklorpyridin och kaliumfluorid.



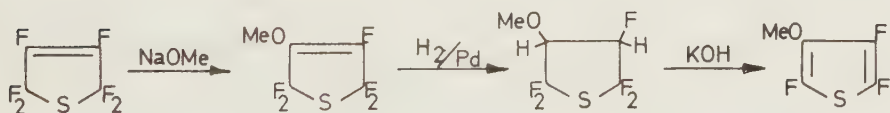
I samband med föreliggande arbete utfördes försök att fluorera tetrabromtiofen med kaliumfluorid i sulfolan, vilka emellertid ej gav någon fluorerad produkt.

Burdon et al.⁵⁴ framställde tetrafluortiofen genom att behandla tiofen med kaliumtetrafluorkobaltat, varvid XIII och XIV erhöles. Då XIII bubblades genom smält kaliumhydroxid vid ca 250°C erhöles tetrafluortiofen, som vid behandling med natriummetoxid gav trifluor-5-metoxitiofen (Schema 1).



Schema 1.

Den andra trifluormetoxitiofenen syntetiserades ur hexafluor-3-tiofen (XIV) enligt Schema 2.



Schema 2.

Burdon et al.⁵⁵ har även framställt tetrafluorfuran genom fluorering av tetrahydrofuran med kobolttrifluorid och efterföljande behandling med smält kaliumhydroxid. Cirka 25 % tetrafluorfuran erhöles.

2. SYNTES AV SUBSTITUERADE FLUORTIOFENER

2.1 Inledning

Samtliga fluoreringar i detta arbete har utförts med perklorylfluorid som fluoreringsreagens. Fluoroxitrifluormetan har ej prövats, då flertalet av föreningarna redan syntetiserats, när uppsatserna av Barton et al.⁴⁷⁻⁴⁹ publicerades. Det skulle emellertid vara av intresse att jämföra detta reagens med perklorylfluorid vid reaktioner med tienyllitiumföreningar. Den kraftigt oxiderande perklorylfluoriden kräver försiktighet vid syntesarbetet. I litteraturen finns omtalat explosioner vid synteser med perklorylfluorid.⁴⁶ Under utförandet av detta arbete inträffade en explosion i samband med en destillation. Denna olycka skedde i början av arbetet och därefter vattenångdestillerades reaktionsprodukten för att få bort eventuella perklorater. Ingen olycka inträffade därefter. Fluoroxitrifluormetan är däremot ett ofarligt reagens ur explosionssynpunkt.

Schuetz et al.¹ utförde endast metallering och efterföljande fluorering. Vi har nu visat att fluorering också kan utföras vid ca -40°C efter halogen-metallutbyte mellan en brom- eller jodtiofen och en alkylitiumförening, varvid fluor kan införas även i en β -ställning. Fluor, som substituent på tiofenringen, reagerar ej med alkylitiumföreningar, varför vägen ligger öppen för syntes av praktiskt taget vilken fluortiofen som helst genom sekundära reaktioner med olika reagens.

2.2 Syntesmetoder

Följande fem generella syntesmetoder användes:

Metod A. Metallering av tiofenderivat, som har minst en fri α -ställning, med alkyl-litium samt efterföljande reaktion med perklorylfluorid. Metoden har vissa begränsningar, då substituenten givetvis måste vara av sådan art, att den ej reagerar med alkyl-litium. Dessutom erhålles ofta isomerblandningar, när 3-monosubstituerade tiofener metalleras, som t ex vid metalleringen av 3-metyltiofen.⁵⁶

Metod B. Litiumderivatet kan också erhållas genom halogen-metallutbyte mellan en substituerad brom- eller jodtiofen och en alkyl-litiumförening. Även i detta fall måste substituenten vara oreaktiv mot alkyl-litium. Metoden har den stora fördelen att man med säkerhet vet i vilken ställning man infört litium-atomen. Omlagringar kan ibland inträffa som komplikation, om den först erhållna tienyllitiumföreningen ej är termodynamiskt stabil (för översikt se Ref 13). Eftersom perklorylfluorid (kp -47°C) ej bör kondenseras på organiska substanser, kan hela reaktionen ej utföras vid -70°C . Man kan då välja mellan två tillvägagångssätt:

1. Halogen-metallutbytet utföres vid -70°C , varefter blandningen uppvärms till -40°C , där inbubblingen av perklorylfluorid sker.

2. Bägge operationerna utföres vid -40°C . Båda varianterna gav samma utbyten och renhet på produkterna, varför den sistnämnda metoden företrädesvis användes, då den var enklare.

Metod C. Många föreningar kan framställas genom elektrofila substitution i 2- och 3-fluortiofen. För att införa en nitrogrupp är det den enda bekväma vägen. Vid elektrofila substitutionsreaktioner i 2-fluortiofen erhålles nästan enbart 5-substitution och i 3-fluortiofen mestadels 2-substitution (diskussion följer senare).

Metod D. Fluoratomen i en fluortiofen reagerar, som tidigare nämnts, ej med alkyl-litium och man kan därför utföra metallering och halogen-metallutbyte med fluor närvarande. Metalle-

rinn av 2-fluortiofen eller halogen-metallutbyte mellan 5-brom- eller 5-jod-2-fluortiofen och alkyl-litium följt av reaktion med ett annat reagens erbjuder således en alternativ väg att erhålla 5-substituerade 2-fluortiofener. Metallering av 3-fluortiofen förväntas inträffa i 2-ställning (jfr med 3-bromtiofen i Ref 56) och ger således ytterligare en syntesväg för 3-fluor-2-substituerade tiofener. Rent generellt gäller, att man genom att tillämpa halogen-metallutbutesreaktionen på de tre isomera brom- eller jod-2-fluortiofenerna eller de tre brom- eller jod-3-fluortiofenerna, kan erhålla praktiskt taget vilken substituerad 2- eller 3-fluortiofen som helst efter reaktion med olika reagens.

Metod E. Substituenten, som först introducerats via substitution eller tienyllitiumföreningar, kan ofta modifieras på olika sätt, t ex förestring av syror eller oximbildning av aldehyder.

Metod A användes för framställning av 2-fluortiofen, 5-metyl-, 5-etyl-, 5-n-propyl-, 5-n-butyl-, 5-t-butyl-, 5-fenyl- och 5-metoxi-2-fluortiofen. Metalleringen utfördes genom att tiofenderivatet droppades till etyl- eller n-butyllitium i torr eter i sådan takt att etern kokade sakta och slutligen återloppskokades 30 min. Reaktionen mellan tienyllitiumföreningarna och perklorylfluorid utfördes vid ca -15°C och utbytena vid reaktionerna varierade mellan 34 % och 55 %.



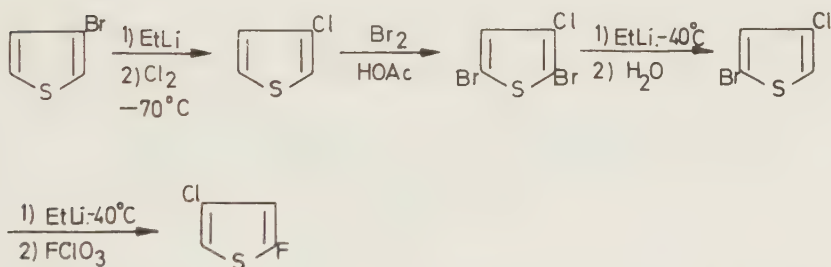
$\text{R} = \text{H}, \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, \text{n-C}_3\text{H}_7, \text{n-C}_4\text{H}_9, \text{t-C}_4\text{H}_9, \text{Ph}, \text{OCH}_3$

Det sämsta utbytet erhöles för metoxiföreningen. 2-Fluortiofen erhöles som bäst i ca 40 % utbyte, medan de övriga föreningarna gav 49-55 %. Inga försök att optimera utbvtena gjordes, utom för 2-fluortiofen, men ändringar i temperatur, reaktionstid och överskott perklorylfluorid ledde ej till väsentliga förändringar av utbytet. Vanligen användes därför 10-20 % överskott perklorylfluorid.

Det stora och tidsödande problemet var reningen av de erhållna flytande produkterna, vilka var i majoritet. På grund av icke önskvärd hydrolys av tienyllitiumföreningarna och/eller genom ofullständig metallering erhöles varierande mängd av ofluorerat utgångsmaterial som förorening. Denna mängd låg i de flesta fall under 10 %, men för 2-fluortiofen var den oftast ca 20 %. Varför så var fallet är oklart. Alla flytande fluorföreningar (från samtliga metoder), med endast ett par undantag, kunde emellertid erhållas i ren form genom preparativ gaskromatografi. Fastä föreningar renframställdes lätt genom omkristallisation.

Metod B, halogen-metallutbyte och efterföljande behandling med perklorylfluorid, användes för framställning av åtskilliga substituerade fluortiofener. Tabell 1 visar vilka föreningar som framställdes enligt denna metod samt använt utgångsmaterial för varje förening.

2,5-Difluortiofen och 3-brom-2,5-difluortiofen kunde framställas i ett steg, varvid ca 2,2 ekvivalenter etyllitium användes. Syntesgången för framställning av 2-fluor-4-klortiofen visas i Schema 3.

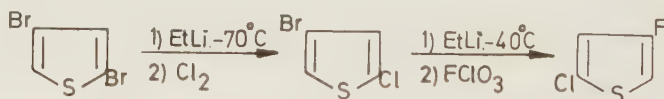


Schema 3.

Tabell 1. Föreningar framställda enligt Metod B.

Förening	Utgångsmaterial
3-Fluortiofen	3-Bromtiofen
3-Brom-2-fluortiofen	2,3-Dibromtiofen
4-Brom-2-fluortiofen	2,4-Dibromtiofen
5-Brom-2-fluortiofen	2,5-Dibromtiofen
4-Brom-3-fluortiofen	3,4-Dibromtiofen
2,3-Difluortiofen	3-Brom-2-fluortiofen
2,4-Difluortiofen	4-Brom-2-fluortiofen
2,5-Difluortiofen	2,5-Dibromtiofen
3,4-Difluortiofen	4-Brom-3-fluortiofen
3-Brom-2,5-difluortiofen	2,3,5-Tribromtiofen
2,3,5-Trifluortiofen	3-Brom-2,5-difluortiofen
2-Fluor-4-klortiofen	2-Brom-4-klortiofen
3-Fluor-5-klortiofen	4-Brom-2-klortiofen
3-Fluor-5-metyltiofen	4-Brom-2-metyltiofen

Den andra "meta"-klorfluortiofenen, 3-fluor-5-klortiofen, erhöles enligt nedanstående reaktionsformel:



Vid substitutionsreaktionerna med 2- och 3-fluortiofen, Metod C, kunde antingen en stor kvantitet rent utgångsmaterial framställas genom preparativ gaskromatografi eller också kunde det orena utgångsmaterialet användas, och separationen utföras på substitutionsprodukterna. Vi valde den sistnämnda metoden av flera skäl:

1. Preparativ gaskromatografi är tidsödande och förlusterna, speciellt om substanserna är mycket lättflyktiga, kan bli

relativt stora. Både 2- och 3-fluortiofen är mycket lättflyktiga och dessutom besvärliga och dyrbara att framställa.

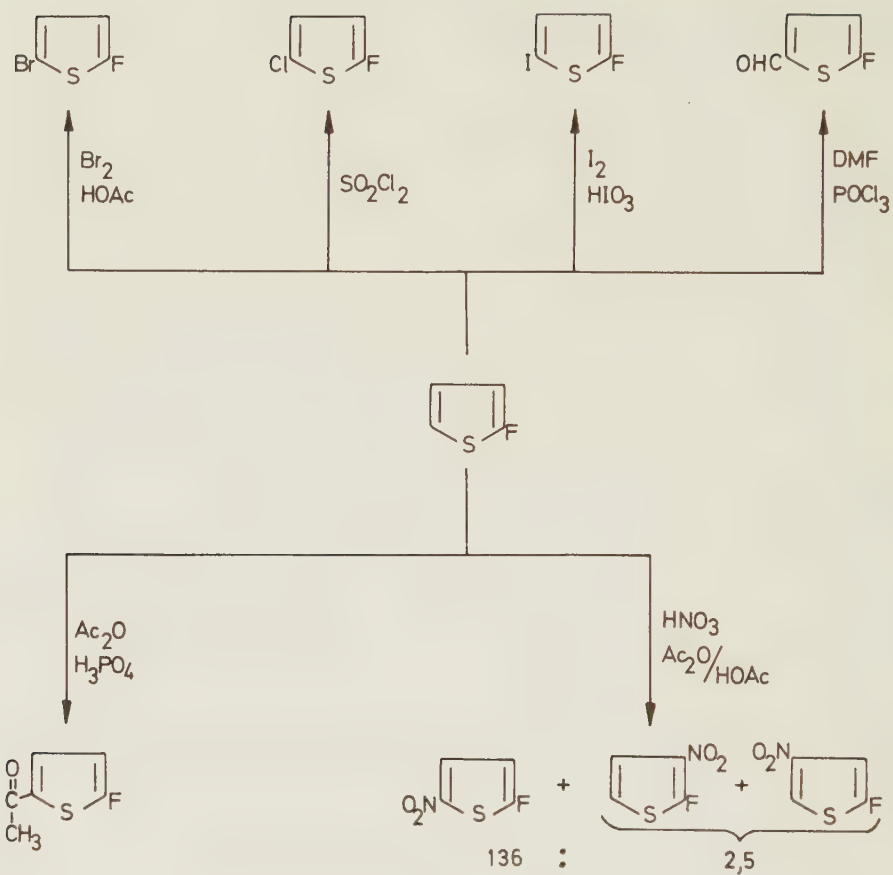
2. Möjligheten fanns också att man kunde separera den ofluorerade biprodukten med någon mindre tidsödande metod än preparativ gaskromatografi. Så var fallet vid bromeringen av 2-fluortiofen, innehållande ca 20 % tiofen, med brom i isättika. Vid destillation erhöles 5-brom-2-fluortiofen kontaminerad av endast 2 % 2-bromtiofen. Den största delen av tiofenet hade överförts till 2,5-dibromtiofen, som lätt kunde separeras genom fraktionerad destillation.

3. I många fall kunde isomerer antas bildas vid substitutionsreaktionerna, som gjorde att preparativ gaskromatografi i alla fall måste tillgripas.

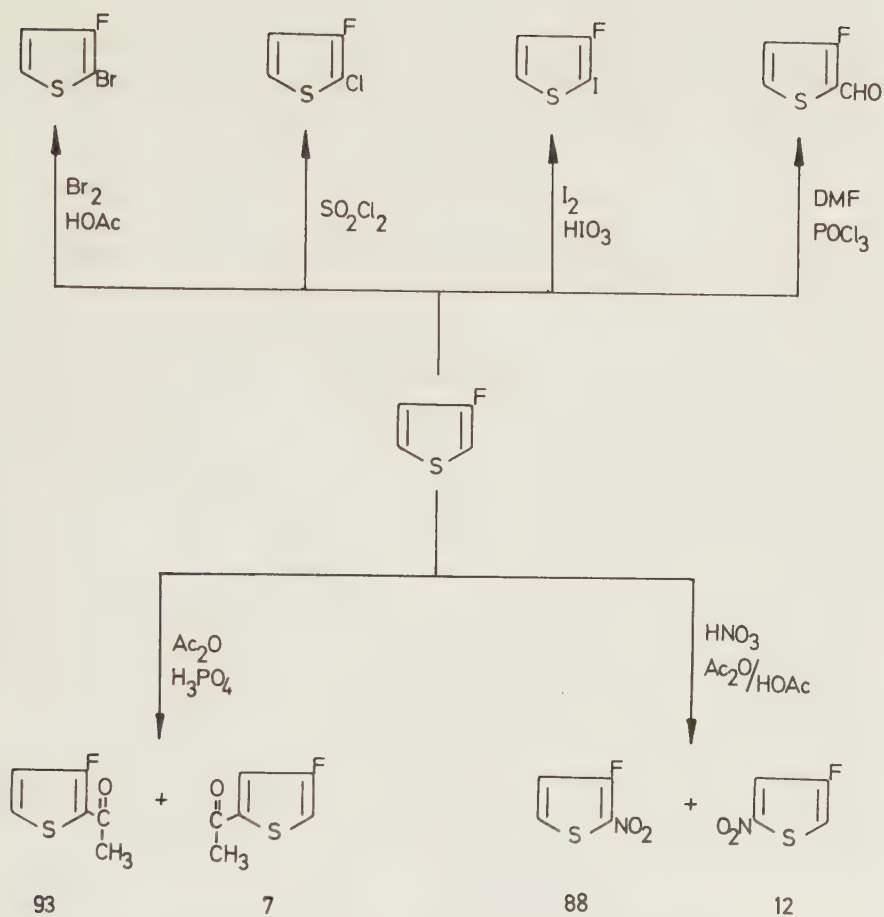
Med både 2- och 3-fluortiofen utfördes bromering med brom i isättika, klorering med sulfurylklorid, jodering med jod/jodsyra, acetylering med ättiksyraanhydrid och med fosforsyra som katalysator, Vilsmeier-formylering och nitrering med koncentrerad salpetersyra i ättiksyra/ättiksyraanhydrid.

Halogeneringarna, acetyleringen och formyleringen av 2-fluortiofen gav enbart 5-isomeren. Nyligen visade Marino et al.⁵⁷, att dessa typer av elektrofil substitution i tiofen gav 1 % eller mindre av 3-isomeren. Dessutom är orto-para förhållandet för fluorbensen mycket mindre än för de andra haloben-senerna, varför det är lätt att förstå, att ingen 3-isomer ("orto"-isomer) kunde upptäckas vid dessa typer av elektrofil substitution i 2-fluortiofen. Fluoratomens mycket starka -I effekt påverkar 3-positionen ("orto") mycket mer än den mer avlägsna 5-positionen ("para") i 2-fluortiofen, medan däremot +M effekten är lika uttalad i 5-positionen.

Nitreringen av 2-fluortiofen gav även små mängder av de andra två nitro-2-fluortiofenerna förutom 2-fluor-5-nitrotiofen. De två andra isomererna kunde konstateras genom kombinerad gaskromatografisk och masspektrometrisk analys. De relativa proportionerna mellan 2-fluor-5-nitrotiofen och de andra isomererna var 136:1,5:1. Inga försök att isolera de sistnämnda gjordes. Mängden β -isomerer, som bildas vid nitrering av 2-fluortiofen, är mycket mindre än den som bildas vid nitrering av tiofen (ca 15 %).⁵⁸



Elektrofil substitution i 2-fluortiofen



Elektrofil substitution i 3-fluortiofen

Som jämförelse kan nämnas, att nitrering av 2-bromtiofen i ättiksyraanhydrid gav ca 7 % 2-brom-3-nitrotiofen, 2 % 2-brom-4-nitrotiofen och 91 % 2-brom-5-nitrotiofen.⁵⁹ Trots att bromatomen är större än fluoratomen och alltså borde hindra mer, erhålles mer "orto"-substitution med 2-bromtiofen, vilket således måste tillskrivas bromatomens svagare -I effekt i jämförelse med fluoratomens. Orto-para förhållandet för brombenssen är också betydligt större än för fluorbensen.

Metoxigruppen har betydligt mindre -I effekt än fluor och avsevärt större +M effekt, varför man vid nitrering av 2-metoxitiofen kan vänta sig betydande mängd "orto"-nitroförening. Nitrering av 2-metoxitiofen i ättiksyraanhydrid⁵⁹ gav också ca 70 % 2-metoxi-5-nitrotiofen och ca 30 % 2-metoxi-3-nitrotiofen.

Halogeneringarna och formyleringen av 3-fluortiofen gav enbart 2-isomeren. Acetyleringen gav ca 93 % 2-acetyl-3-fluortiofen och ca 7 % 5-acetyl-3-fluortiofen. 5-Isomeren identifierades genom gaskromatografisk och masspektrometrisk jämförelse med autentisk förening. Nitreringen gav ca 88 % 3-fluor-2-nitrotiofen och ca 12 % 3-fluor-5-nitrotiofen. Båda isomererna framställdes i ren form och strukturbestämdes genom deras proton och ¹⁹F NMR-spektra.

Mängden 5-isomer, som bildas vid elektrofyl substitution i 3-fluortiofen är mindre än i 3-jodtiofen, där nitrering, acetylering och jodering ger 36 %, 17 % och 0,5 % av 5-isomeren.⁶⁰ Skillnaden kan säkert till största delen tillskrivas fluoratomens avsevärt större +M effekt, som gör att mer 2-substitution erhålles. Den betydligt större jodatomen torde också ha en sterisk effekt, som gör att 2-ställningen blir något hindrad vid substitutionsreaktioner i 3-jodtiofen, varvid substitution i 5-ställning gynnas.

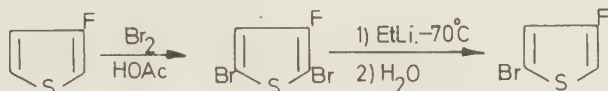
Genom dibromering och diiodering av 3-fluortiofen erhöles lätt 2,5-dibrom- och 2,5-diiod-3-fluortiofen.

Halogen-metallutbyte i motsvarande fluorbromtiofen följt av reaktion med olika reagens, Metod D, var den mest använda syntesvägen för framställning av 2-fluor-4-substituerade- och 3-fluor-5-substituerade tiofener.

Från 2-fluor-4-tienyllitium, som framställdes vid -70°C ur 4-brom-2-fluortiofen och etyl- eller butyllitium, erhöles 2-fluor-4-jodtiofen, 2-fluor-4-formyltiofen, 4-acetyl-2-fluor-

tiofen, 2-fluor-4-tiofenkarboxylsyra, 2-fluor-4-metyltiotiofen och 4-(1-cyklohexenyl)-2-fluortiofen genom reaktion med jod, N,N-dimetylformamid, N,N-dimetylacetamid, koldioxid(s), dimetyldisulfid och cyklohexanon respektive.

Nyckelsubstansen för framställning av föreningarna i den andra "meta"-serien var 5-brom-3-fluortiofen, som erhölls genom bromering av 3-fluortiofen till 3-fluor-2,5-dibromtiofen följt av halogen-metallutbyte och hydrolys.



Halogen-metallutbyte inträffade endast i 2-ställning, vilket är samma som observerats för 2,3,5-tribromtiofen. Vi har även funnit, att "orto"-fluortienyllitiumföreningarna liksom de andra "orto"-halotienyllitiumföreningarna är stabila och inte avspaltar litiumhalid.

Från 5-brom-3-fluortiofen erhölls via 3-fluor-5-tienyllitium följande föreningar med ovan nämnda reagens: 3-fluor-5-formyltiofen, 5-acetyl-3-fluortiofen, 3-fluor-5-tiofenkarboxylsyra, 3-fluor-5-metyltiotiofen och 5-(1-cyklohexenyl)-3-fluortiofen. 3-Fluor-5-jodtiofen erhölls genom halogen-metallutbyte mellan 2,5-dijod-3-fluortiofen och etyllitium följt av hydrolys.

Av de 2-fluor-5-substituerade tiofenerna framställdes endast tre föreningar enligt Metod D, nämligen karboxylsyran, aldehyden (även enligt Metod C) och metyltioföreningen. Övriga föreningar av denna typ framställdes huvudsakligen enligt Metoderna A och C på ett tillfredsställande sätt, varför Metod D som en alternativ väg ej behövde tillgripas.

Metod E slutligen omfattar substanser, som framställdes genom modifikation av vissa funktionella grupper. Metylestrarna av tre fluortiofenkarboxylsyror framställdes. Metyltioföreningarna oxiderades till metylsulfonylderivat med väteperoxid. Cyklohexenylföreningarna aromatiserades till motsvarande fenyltiofener med 2,3-diklor-5,6-dicvanno-1,4-bensokinon (DDQ). Aldehyderna överfördes till oximerna. Ur 2-fluor-5- och 3-fluor-5-tiofenaldehyderna erhölls endast antioxidimerna, medan 2-fluor-4-tiofenaldehyd gav både syn- och anti-formerna i

förhållandet ca 1:2. I NMR-spektra kunde man se syn-antijämvikt av samtliga oximer i lösning. Oximerna kunde överföras till cyanoföreningarna genom behandling med ättiksyraanhydrid. Cyanoföreningarna kunde också framställas ur aldehyderna i ett steg genom behandling med hydroxylaminhydroklorid, 100 % myrsyra och natriumformiat. 2-Fluor-4-metyltiofen erhöles genom Wolff-Kishner-reduktion av 2-fluor-4-tiofenaldehyd.

En sammanställning av syntetiserade 5-substituerade 2-fluortiofener ges i Tabell 2, av 4-substituerade 2-fluortiofener i Tabell 3, av 5-substituerade 3-fluortiofener i Tabell 4, av 2-substituerade 3-fluortiofener i Tabell 5 och av övriga fluortiofener i Tabell 6 med angivande av framställningsmetod, kp eller smp, utbyte och analysresultat.

Tabell 2. 5-Substituerade 2-fluortiofener

Substituent	Metod	Utbyte %	Kp eller smp °C	Analysvärden		
				C	H	N
H	A	42 ^a	76			
CH ₃	A	53 ^a	102-108 ^b			
C ₂ H ₅	A	55 ^a	65-69/85 mm Hg ^b	Ber 55,36	5,42	
				Fun 55,74	5,55	
n-C ₃ H ₇	A	55 ^a	74-76/70 mm Hg ^b	Ber 58,30	6,29	
				Fun 58,32	6,34	
n-C ₄ H ₉	A	55 ^a	66-68/17 mm Hg ^b	Ber 60,72	7,01	
				Fun 61,07	7,20	
t-C ₄ H ₉	A	49 ^a	66-68/40 mm Hg ^b	Ber 60,72	7,01	
				Fun 60,36	6,87	
C ₆ H ₅	A	55 ^a	Smp 56-57	Ber 67,39	3,96	
				Fun 67,37	3,86	
OCH ₃	A	34 ^a	62-64/45 mm Hg ^b	Ber 45,44	4,81	
				Fun 45,02	4,15	
F	B	22 ^a	65-73 ^b			
Br	B; C	48 ^a ; 70	67/73 mm Hg	Ber 26,54	1,11	
				Fun 26,78	1,26	
Cl	C	72 ^a		Ber 35,18	1,48	
				Fun 35,35	1,72	

Tabell 2 (forts)

Substituent	Metod	Utbyte %	Kp eller smp °C	Analysvärden			
				C	H	N	
I	C	55 ^a	56-62/22 mm Hg ^b	Ber 21,07	0,88		
				Fun 21,38	0,93		
NO ₂	C	61 ^a	50-60/1 mm Hg ^b	Ber 32,65	1,37	9,52	
				Fun 33,16	1,63	9,90	
COCH ₃	C	52 ^a	100-102/35 mm Hg ^b	Ber 49,99	3,50		
				Fun 50,20	3,73		
CHO	C; D	69 ^a ; 56	66-67/15 mm Hg	Ber 46,15	2,32		
				Fun 46,26	2,55		
COOH	D	77	Smp 145,5-146,5	Ber 41,09	2,07		
				Fun 40,97	2,12		
SCH ₃	D	78 ^a	76/32 mm Hg ^b	Ber 40,52	3,40		
				Fun 40,64	3,67		
SO ₂ CH ₃	E	68 ^b	Smp 54-55	Ber 33,32	2,80		
				Fun 33,38	2,84		
COOCH ₃	E	61	78-79/15 mm Hg	Ber 44,99	3,15		
				Fun 45,30	3,39		
CHNOH	E	93 ^b	Smp 125	Ber 41,37	2,78	9,65	
				Fun 41,15	2,85	9,87	
CN	E	80	80/30 mm Hg	Ber 47,24	1,59	11,02	
				Fun 47,66	1,80	10,98	

^a Enligt gaskromatografisk analys.

^b Råprodukt.

Tabell 3. 4-Substituerade 2-fluortiofener

Substituent	Metod	UtbYTE %	Kp eller smp °C	Analysvärden		
				C	H	N
CH ₃	E	53 ^a	107-109 ^b	Ber 51,70	4,34	
				Fun 50,88	4,58	
C ₆ H ₅	E	64	Smp 91-92	Ber 67,39	3,96	
				Fun 67,86	4,25	
F	B	ca 45 ^a	77-84			
Cl	B	35 ^a	118-121 ^b	Ber 35,18	1,48	
				Fun 34,62	1,87	
Br	B	61 ^a	55-56/34 mm Hg ^b	Ber 26,55	1,11	
				Fun 26,98	1,52	
I	D	64 ^a	55-58/10 mm Hg ^b	Ber 21,07	0,88	
				Fun 20,98	1,04	
Cyklohexenyl	D	76 ^a	Smp 34-35	Ber 65,90	6,08	
				Fun 66,30	6,32	
COCH ₃	D	56 ^a	Smp 40-41	Ber 49,99	3,50	
				Fun 50,25	3,90	
CHO	D	59 ^a	65-67/13 mm Hg ^b	Ber 46,15	2,32	
				Fun 46,34	2,44	
COOH	D	72	Smp 160-161	Ber 41,09	2,07	
				Fun 41,24	2,16	

Tabell 3 (forts)

Substituent	Metod	Utbyte %	Kp eller smp °C	Analysvärden		
				C	H	N
SCH ₃	D	68 ^a	84-86/25 mm Hg ^b	Ber 40,52	3,40	
				Fun 40,80	3,76	
SO ₂ CH ₃	E	74 ^b	Smp 91-92	Ber 33,32	2,80	
				Fun 33,41	2,91	
COOCH ₃	E	59	80-81/15 mm Hg	Ber 44,99	3,15	
				Fun 45,26	3,31	
CHNOH	E	78 ^b	Smp 102-103 ^c	Ber 41,37	2,78	9,65
				Fun 41,51	2,79	9,60
CN	E	65 ^a	66-68/11 mm Hg ^b	Ber 47,24	1,59	11,02
				Fun 47,58	1,86	11,12

a Enligt gaskromatografisk analys.

b Råprodukt.

c Anti-isomeren.

Tabell 4. 5-Substituerade 3-fluortiofener

Substituent	Metod	Utbyte %	Kp eller smp °C	Analysvärden			
				C	H	N	
CH ₃	B	38 ^a	62-65/150 mm Hg ^b	Ber 51,70	4,34		
				Fun 51,39	4,52		
C ₆ H ₅	E	66 ^b	Smp 44	Ber 67,39	3,96		
				Fun 67,84	4,22		
Br	D	86 ^a	59-60/37 mm Hg ^b	Ber 26,54	1,11		
				Fun 26,59	1,28		
Cl	B	24 ^a	63-66/90 mm Hg ^b	Ber 35,18	1,48		
				Fun 35,05	1,63		
I	D	64 ^a	58-59/10 mm Hg ^b	Ber 21,07	0,88		
				Fun 20,98	1,04		
NO ₂	C	ca 10 ^a		Ber 32,65	1,37		9,52
				Fun 32,97	1,20		9,42
Cyklohexenyl	D	76 ^a	130-132/25 mm Hg ^b	Ber 65,90	6,08		
				Fun 66,25	6,32		
COCH ₃	D	66 ^a	Smp 23-24	Ber 49,99	3,50		
				Fun 49,82	3,52		
CHO	D	59 ^a	Smp 36-37	Ber 46,15	2,32		
				Fun 46,14	2,61		

Tabell 4 (forts)

Substituent	Metod	Utbyte %	Kp eller smp °C	Analysvärden		
				C	H	N
COOH	D	63	Smp 122-23	Ber 41,09	2,07	
				Fun 41,08	2,45	
SCH ₃	D	79 ^b	60-61/10 mm Hg ^b	Ber 40,52	3,40	
				Fun 41,05	3,52	
SO ₂ CH ₃	E	82 ^b	Smp 81-82	Ber 33,32	2,80	
				Fun 33,34	2,99	
COOCH ₃	E	69	77-78/10 mm Hg	Ber 44,99	3,15	
				Fun 45,09	3,10	
CHNOH	E	86 ^b	Smp 121-122	Ber 41,37	2,78	9,65
				Fun 41,37	3,10	9,98
CN	E	69 ^a	Smp 51-52	Ber 47,24	1,59	11,02
				Fun 47,26	1,95	11,34

^a Enligt gaskromatografisk analys.

^b Råprodukt.

Tabell 5. 2-Substituerade 3-fluortiofener

Substituent	Metod	Uthytte %	Kp eller smp °C	Analysvärden		
				C	H	N
F	B	48 ^a	74-83 ^b			
Br	C	60 ^a	65/35 mm Hg ^b	Ber 35,18	1,48	
Cl	C	62 ^a	100-115 ^b	Fun 35,63	1,78	
I	C	63 ^a	77-81/20 mm Hg ^b	Ber 21,07	0,88	
				Fun 21,04	1,07	
NO ₂	C	70 ^a (ca)	Smp 58	Ber 32,65	1,37	9,52
COCH ₃	C	60 ^a	85-86/13 mm Hg ^b	Fun 32,56	1,54	9,39
				Ber 49,99	3,50	
CHO	C	69 ^a	73-75/12 mm Hg ^b	Fun 49,24	3,49	
				Ber 46,15	2,32	
COOH	B	75 ^b	Smp 175-176	Fun 46,22	2,47	
				Ber 41,09	2,07	
				Fun 41,07	2,29	

^a Enligt gaskromatografisk analys.

^b Råprodukt.

Tabell 6. Övriga syntetiserade fluortiofener

Förening	Metod	Utbvte %	Kp °C	Analysvärden	
				C	H
3-Brom-2-fluortiofen	B	63 ^a	84-86/90 mm Hg ^b	Ber 26,55 Fun 26,88	1,11 1,29
4-Brom-3-fluortiofen	B	48 ^a	63-64/24 mm Hg ^b	Ber 26,55 Fun 27,33	1,11 1,44
2,5-Dibrom-3-fluortiofen	C	83 ^a	76-78/11 mm Hg ^b	Ber 18,41 Fun 18,47	0,77 0,78
2,5-Dijod-3-fluortiofen	C	84 ^a	82-84/0,2-0,3 mm Hg ^b		
3,4-Difluortiofen	B	40 ^a	88-90 ^b		
3-Brom-2,5-difluortiofen	B		60/62 mm Hg ^b		
5-Brom-2,3-difluortiofen	C				
2,3,5-Trifluortiofen	B		65-72 ^b		

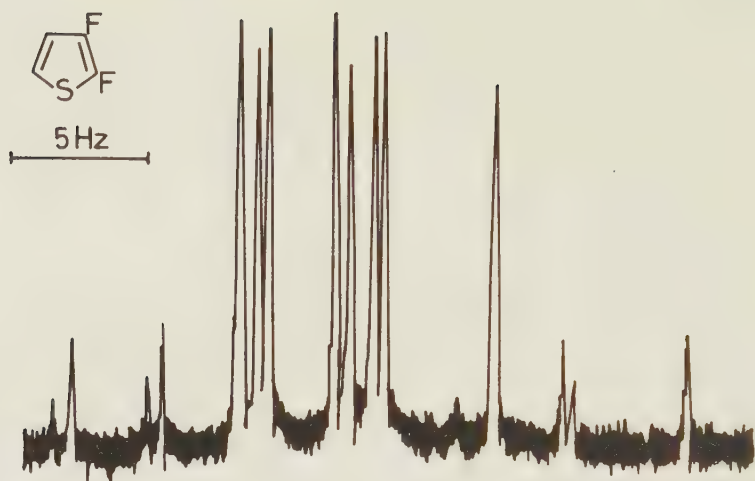
^a Enligt gaskromatografisk analys.

^b Råprodukt.

3. NMR SPEKTROSKOPISKA UNDERSÖKNINGAR

3.1 Inledning

Upptagning och analys av NMR-spektra har utförts av Dr S. Rodmar jämte medarbetare, varför dessa detaljer ej kommer att diskuteras här. Utomordentligt god upplösning och kvalitet har erhållits vid upptagning av såväl fluor- som proton-spektra. Som några exempel på detta visas proton- och fluor-spektra av 2,3-difluortiofen i Fig 1, av 2-fluor-4-tiofenaldehyd i Fig 2, av 3-fluor-5-metyltiofen i Fig 3, av 2-fluor-5-klortiofen i Fig 4, av 3-fluor-5-klortiofen i Fig 5, av 2-fluor-5-tiofenaldoxim i Fig 6 och av 2-fluor-4-bromtiofen i Fig 7. De erhållna NMR-parametrarna ges i Tabellerna 7-13 för 2- och 3-fluortiofen samt för polyfluortiofenerna och i Tabellerna 14-19 för de "para"- och "meta"-substituerade 2- och 3-fluortiofenerna.



4 och 5-Protonspektret

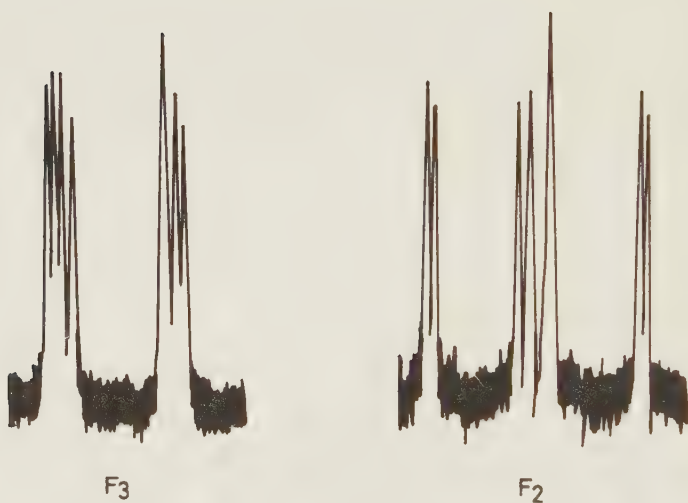


Fig 1. Proton och fluor NMR-spektra av 2,3-difluortiofen vid 56,444 MHz.

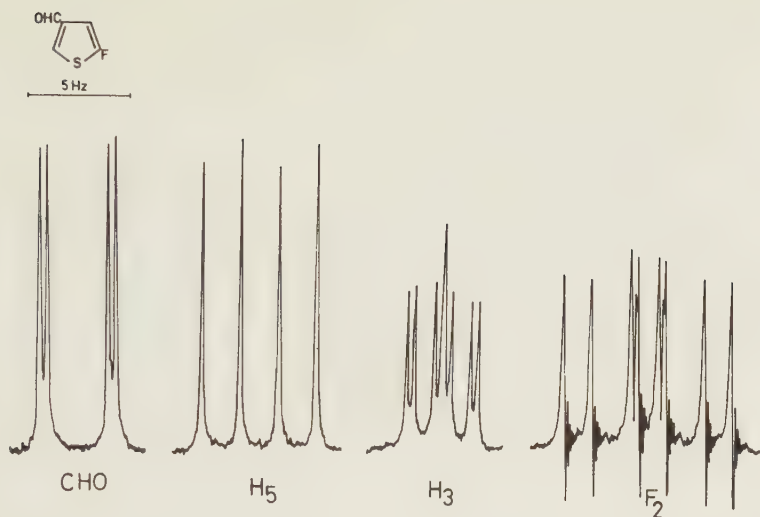


Fig 2. Proton och fluor NMR-spektra av 2-fluor-4-tiofenaldehyd vid 56,444 MHz.

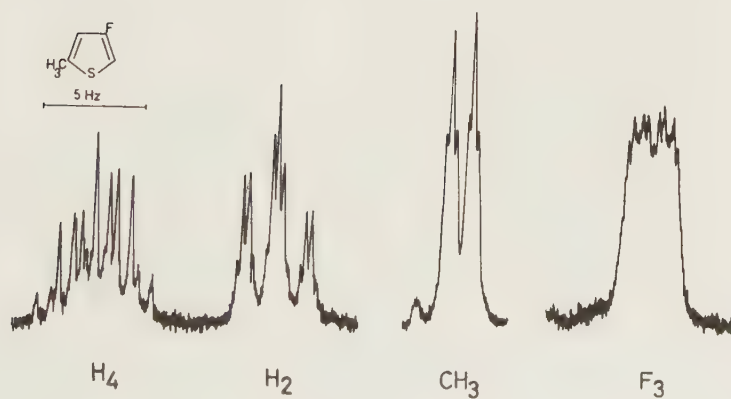


Fig 3. Proton och fluor NMR-spektra av 3-fluor-5-metyltiofen vid 56,444 MHz.

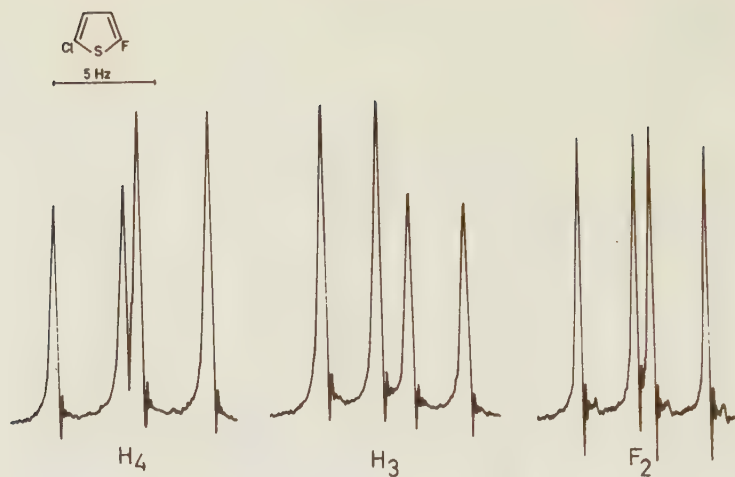


Fig 4. Proton och fluor NMR-spektra av 2-fluor-5-klortiofen vid 56,444 MHz.

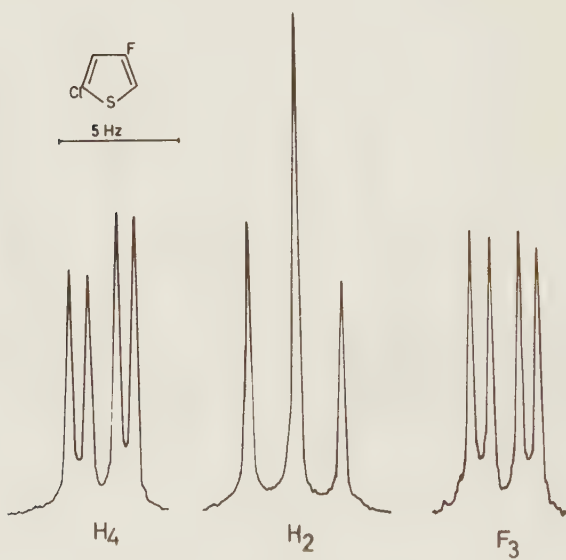


Fig 5. Proton och fluor NMR-spektra av 3-fluor-5-klortiofen vid 56,444 MHz.

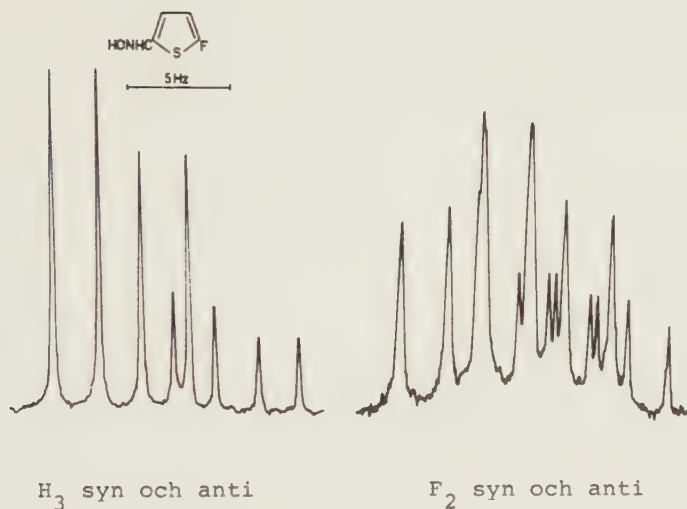
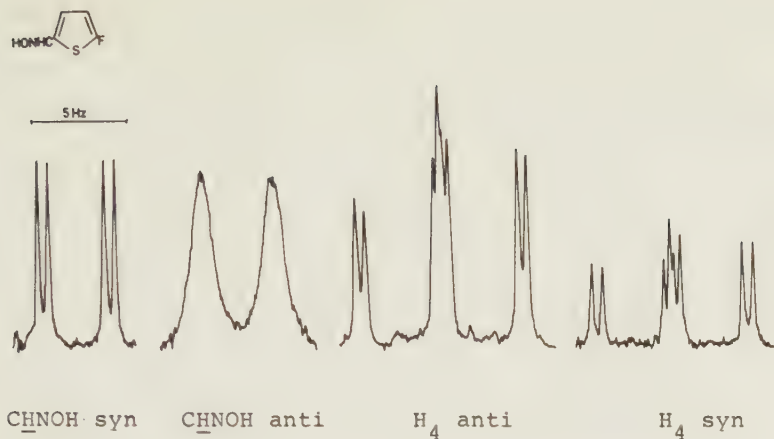


Fig 6. Proton och fluor NMR-spektra av 2-fluor-5-tiofenaldoxim vid 56,444 MHz.

Provet är en jämviktsblandning av syn- och antiisomerna (23 % syn- och 77 % antiisomer). H₃-syn ger de fyra små banden och H₃-anti de fyra stora. Samma gäller för fluorresonansen (här erhålles dock fler band).

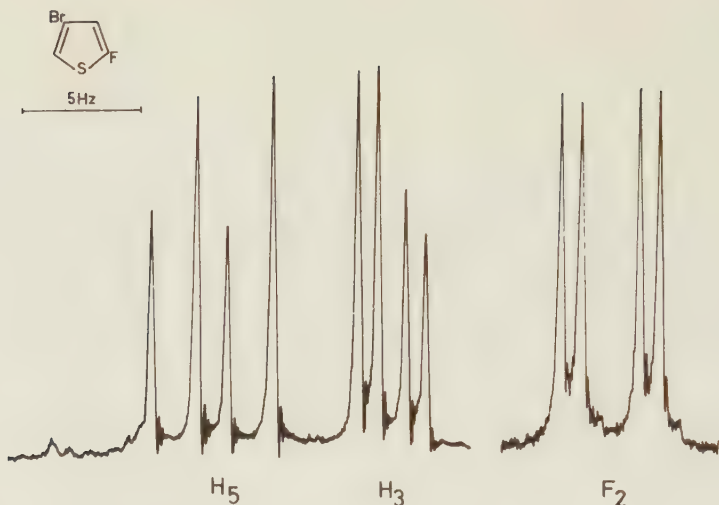


Fig 7. Proton och fluor NMR-spektra av 2-fluor-4-bromtiofen vid 56,444 MHz.

3.2 NMR-studier av 2- och 3-fluortiofen samt av polyfluor-tiofenerna

3.2.1 Inledning

Osubstituerad 2- och 3-fluortiofen samt 2,4- och 2,5-difluortiofen har även medtagits vid analyserna av substituent-effekterna på olika NMR-parametrar i "para"- och "meta"-substituerade 2- och 3-fluortiofener. En viss överlappning vad gäller diskussionen av dessa föreningars NMR-parametrar kan därför ske. Det var emellertid av intresse att närmare jämföra fluor-atomens effekter på NMR-parametrarna i 2- och 3-fluortiofen med de, som tidigare observerats för andra substituent i mono-substituerade tiofener. Det var vidare lämpligt att behandla även 2,4- och 2,5-difluortiofen tillsammans med övriga polyfluortiofener.

3.2.2 Resultat och diskussion

Protonskift

Protonskiften för 2- och 3-fluortiofen samt för polyfluortiofenerna framgår av Tabell 7 och skiften relativt α - och β -protonerna i tiofen av Tabell 8.

Samtliga protoner i 2-fluortiofen skiftas mot högre fält relativt protonerna i tiofen och visar i stort det karakteristiska mönstret för -I +M 2-substituerade tiofener. Skiftet mot högre fält för 5-protonen är av samma storleksordning som i 2-metoxitiofen,⁴ medan 3-protonen i den sistnämnda föreningen har 0,3 ppm större skift mot högre fält än samma proton i 2-fluortiofen. För -I +M substituerter är det normala att 3-protonen skiftas mot högre fält än 5-protonen,⁴ men på grund av fluoratomens mycket starka -I effekt råder det omvända förhållandet i 2-fluortiofen.

Protonskiften i 3-fluortiofen visar även de ett för -I +M 3-substituerade tiofener karakteristiskt mönster. Skiften mot högre fält för 4- och 5-protonerna i 3-fluortiofen är av samma storleksordning som skiften mot högre fält för dessa protoner i 3-metoxitiofen,⁴ medan 2-protonen i 3-fluortiofen har 0,45 ppm mindre skift mot högre fält än i 3-metoxitiofen. Den kraftiga -I effekten hos fluor ger således större effekt i 2-ställningen. Hoffman och Gronowitz⁴ har tidigare diskuterat olika skäl till varför 2-protonresonansen inträffar vid högre fält än resonansen för 4-protonen.

Samtliga protoner i de fyra difluortiofenerna skiftas mot högre fält än i 2- och 3-fluortiofen (se Tabell 8), vilket åter visar vilken stor betydelsefluoratomens kraftiga +M effekt har. Additiva beräkningar av skiften ger god överensstämmelse för 5-protonen i samtliga tre fall. Dock erhålles något högre värden än de experimentellt funna. 3-Protonen i 2,4-difluortiofen och 4-protonen i 2,3-difluortiofen får 0,14 respektive 0,23 ppm större värde vid additiva beräkningar av skiften än de experimentellt funna.

Skiften mot högre fält för 4- och 5-protonerna i 2,3-difluortiofen (0,46 och 0,77 ppm respektive) är mycket större än de som tidigare erhållits i någon annan 2,3-disubstituerad tiofen (0,3 och 0,4 ppm).⁷

Tabell 7. Proton kemiska skift^a i ppm relativt TMS i
2- och 3-fluortiofen samt i polyfluortiofenerna

Förening	$-\delta_2$	$-\delta_3$	$-\delta_4$	$-\delta_5$
2-Fluortiofen		6,32	6,56	6,27
3-Fluortiofen	6,51		6,69	7,01
2,3-Difluortiofen			6,51	6,39
2,4-Difluortiofen		6,18		5,86
3,4-Difluortiofen	6,41			6,41
2,5-Difluortiofen		5,91	5,91	
2,3,5-Trifluortiofen			6,12	
5-Brom-2,3-difluortiofen			6,61	
3-Brom-2,5-difluortiofen			6,03	

^a Skiften är uppmätta i cyklohexanlösning, men endast de två första är extrapolerade till oändlig utspädning. Detta ger troligen något för låga skift i tabellen.

I 2,4-difluortiofen är skiften mot högre fält för 3- och 5-protonerna (0,79 och 1,30 ppm) betydligt större än de man tidigare funnit i andra 2,4-disubstituerade tiofener (0,1 och 0,2 ppm).⁷

De kraftiga protonskiften mot högre fält i dessa två difluortiofener visar tydligt fluoratomens starkare +M karaktär i jämförelse med de +M substituenten, som tidigare undersökts av Hoffman och Gronowitz,⁷ SH, SCH₃ och CH₃, i 2,3- och 2,4-disubstituerade tiofener.

I jämförelse med övriga 2-fluor-4-substituerade föreningar är det endast i 2-fluor-4-metyltiofen, som 3-protonens resonans inträffar vid något högre fält än i 2,4-difluortiofen, medan 5-protonens resonans i 2,4-difluortiofen kommer vid högre fält än i 2-fluor-4-metyltiofen (jfr i Tabell 15). I jämförelse med övriga 3-fluor-5-substituerade föreningar är skiften mot högre fält, för båda protonerna, avsevärt större med fluor som substituent än med någon annan (jfr i Tabell 16).

Tabell 8. Proton kemiska skift^a i ppm i 2- och 3-fluortiofen samt i polyfluortiofenerna relativt skiften för α - och β -protonerna i tiofen

Förening	Δ_2	Δ_3	Δ_4	Δ_5
2-Fluortiofen		0,65	0,41	0,70
3-Fluortiofen	0,65		0,28	0,15
2,3-Difluortiofen			0,46	0,77
2,4-Difluortiofen		0,79		1,30
3,4-Difluortiofen	0,75			0,75
2,5-Difluortiofen		1,06	1,06	
2,3,5-Trifluortiofen			0,85	
5-Brom-2,3-difluortiofen			0,36	
3-Brom-2,5-difluortiofen			0,94	

^a Skiften är uppmätta i cyklohexanlösning, men endast de två första är extrapolerade till oändlig utspädning. Detta ger troligen något för låga skift i tabellen. Kemiska skiftet för α -protonerna i tiofen är -7,16 ppm och för β -protonerna -6,97 ppm relativt TMS.

Skiften mot högre fält för protonerna i 2,5-difluortiofen (1,06 ppm) är av samma storlek som för 3-protonen i 2-metoxi-5-metyltiofen (1,1 ppm)⁷ och 2-fluor-5-metoxitiofen (1,08 ppm). Däremot skiftas 4-protonen i 2-fluor-5-metoxitiofen mot 0,30 ppm högre fält än med fluor som substituent.

I 3,4-difluortiofen är protonskiften mot högre fält (0,75 ppm) något större än vad man tidigare observerat för någon proton i 3,4-disubstituerade tiofener (0,6 ppm).⁷

För 2,3,5-trifluortiofen inträffar protonresonansen 0,85 ppm mot högre fält än i tiofen. För de trisubstituerade tiofenerna i Tabell 8 föreligger stora avvikelser mellan de experimentella och genom additiva beräkningar erhållna skiften. I 2,3,5-trifluortiofen och 5-brom-2,3-difluortiofen är avvikelsen omkring 0,5 ppm och i 3-brom-2,5-difluortiofen 0,2 ppm.

Fluorskift

I fluorspektret av 2-fluortiofen (Fig 8) syntes i cyklohexanlösning även små toppar på högfältsidan av de starka banden. Dessa små toppar hade en intensitet av ca 4 % av de starka och visade sig vara spektret av naturligt förekommande ^{34}S -2-fluortiofen. Isotopskiftet mot högre fält var 0,81 Hz eller $0,014 \pm 0,001$ ppm i cyklohexanlösning. I spektret av 3-fluortiofen förekom inget sådant satellitspektrum.

Vid analys av polyfluortiofenernas fluorspektra var ^{34}S satellitspektra således av stort värde i de fall, då fluor fanns i både α - och β -ställning. Den fluoratom, som satt i α -ställning visade ett ^{34}S satellitspektrum, medan fluoratomen i β -ställning saknade detta. I 2,3,5-trifluortiofen med två fluoratomer i α -ställning bör den fluoratom, som har den minsta F-F kopplingen till 3-fluoratomen, vara den som sitter i 2-ställning. Detta sammanfaller med de erhållna relationerna för fluorskiften i 2,3- och 2,4-difluortiofen (se nedan).



Fig 8. Fluorspektret av 2-fluortiofen i 40 % cyklohexanlösning vid 56,444 MHz. ^{34}S satellitbanden svns tydligt på högfältsidan av de starka banden.

Fluorskiften för 2- och 3-fluortiofen samt för polyfluortiofenerna ges i Tabell 9. För polyfluortiofenerna anges skiften relativt fluoratomens kemiska skift i 2- och 3-fluortiofen i Tabell 10.

Tabell 9. Fluor kemiska skift i ppm relativt hexafluorbensen^a i 2- och 3-fluortiofen samt i polyfluortiofenerna vid oändlig utspädning i cyklohexan

Förening	δ_2	δ_3	δ_4	δ_5
2-Fluortiofen	-28,30			
3-Fluortiofen		-32,05		
2,3-Difluortiofen	- 6,43	-13,37		
2,4-Difluortiofen	-37,27		-39,78	
3,4-Difluortiofen		-23,97	-23,97	
2,5-Difluortiofen	-26,50			-26,50
2,3-5-Trifluortiofen	2,57	-14,45		-26,46
5-Brom-2,3-difluortiofen	-11,98	-16,59		
3-Brom-2,5-difluortiofen	-25,39			-28,21

^a Minustecken anger att fluorresonansen inträffar vid lägre fält än referenssignalen.

När det gäller fluorskiften i 2- och 3-fluortiofen, är det intressant att notera, att 2-fluoratomens resonans kommer vid högre fält än 3-fluorens, medan 2-protonens resonans i tiofen⁴ kommer vid lägre fält än 3-protonens.

I de tre polyfluorföreningarna med fluor i både 2- och 3-ställning erhålles ett avsevärt skift mot högre fält för bägge fluoratomerna relativt skiften i 2- och 3-fluortiofen. Skiftet mot högre fält är 21,87 ppm för fluoratomen i 2-ställning i 2,3-difluortiofen och så mycket som 30,87 ppm för samma fluoratom i 2,3,5-trifluortiofen, vilket gör att den t o m kommer vid högre fält än hexafluorbensen (referenssubstansen). Skiftet mot högre fält är mindre för 3-fluoratomerna och varierar

mellan 15,46 ppm i 5-brom-2,3-difluortiofen och 18,68 ppm i 2,3-difluortiofen. I den andra "orto"-föreningen, 3,4-difluortiofen, är fluoratomernas skift mot högre fält betydligt mindre (8,08 ppm).

Tabell 10. Fluor kemiska skift i ppm i polyfluortiofenerna relativt fluorskiften i 2- och 3-fluortiofen^a

Förening	Δ_2	Δ_3	Δ_4	Δ_5
2,3-Difluortiofen	21,87	18,68		
2,4-Difluortiofen	-8,97		-7,73	
3,4-Difluortiofen		8,08	8,08	
2,5-Difluortiofen	1,80			1,80
2,3,5-Trifluortiofen	30,87	17,60		1,84
5-Brom-2,3-difluortiofen	16,32	15,46		
3-Brom-2,5-difluortiofen	2,91			0,09

^a Minustecken anger att fluorresonansen inträffar vid lägre fält än för referenssubstansen.

I fluorbensener har man funnit ett liknande kraftigt skift mot högre fält av fluorresonanterna för två fluoratomer i ortoposition till varandra och i ortodifluorbensen är detta skift mot högre fält 25,9 ppm,^{61,62} Man har hittills ej kunnat ge någon fullständig förklaring till detta stora skift mot högre fält,⁶³ även om det till en del tycks bero på intramolekylära elektriska fält, som huvudsakligen uppkommer från van der Waals interaktioner.^{61,62,64}

I 2,5-difluortiofen påverkar fluoratomerna varandra huvudsakligen genom den starka +M karaktären och fluorskiften inträffar också vid något högre fält än för 2-fluortiofen (1,80 ppm).

I 2,4-difluortiofen är den kraftiga -I effekten den dominerande och fluorresonanterna inträffar också vid betydligt lägre fält än för motsvarande fluoratomer i 2- och 3-fluor-

tiofen (-8,97 ppm resp -7,73 ppm).

Proton-proton kopplingar

Proton-proton kopplingarna ges i Tabell 11.

Proton-protonkopplingarna i 3-fluortiofen är ungefär lika stora som i 3-nitrotiofen.⁶ Värdet för J_{25} är det största som erhållits i någon 3-substituerad tiofen (jfr i Ref 6). Proton-proton kopplingarna i 2-fluortiofen är alla bland de största som erhållits i 2-monosubstituerade tiofener (jfr i Ref 6).

Tabell 11. Proton-proton kopplingskonstanter^a i 2- och 3-fluortiofen samt i polyfluortiofenerna (i Hz)

Förening	"orto"		"meta"		"para"
	J_{34}	J_{45}	J_{24}	J_{35}	J_{25}
2-Fluortiofen	3,88	6,01		1,68	
3-Fluortiofen		5,33	1,54		3,47
2,3-Difluortiofen		6,60			
2,4-Difluortiofen				2,29	
3,4-Difluortiofen					3,94
2,5-Difluortiofen	4,42				

^a Från ca 30 % lösning i cyklohexan.

Proton-protonkopplingen J_{45} i 2,3-difluortiofen är mycket större (0,6 Hz) än vad man tidigare funnit i någon annan 2,3-disubstituerad tiofen⁷ och skillnaden är lika stor eller större i jämförelse med de andra 3-fluor-2-substituerade tiofenerna, som undersökts i detta arbete (se experimentella delen under 5.3 och 5.4).

I 2,4-difluortiofen är J_{35} ca 0,4 Hz större än tidigare erhållna värden.⁷ Den är också ca 0,25 Hz större än i någon annan 2-fluor-4-substituerad tiofen (jfr i Tabell 18), och av de 3-fluor-5-substituerade föreningarna är det endast 3-fluor-5-nitrotiofen som har lika stor "meta"-koppling, medan

alla övriga föreningar av denna typ har avsevärt mindre (jfr i Tabell 19).

I 3,4-difluortiofen är J_{25} ca 0,25 Hz större än tidigare erhållna värden.⁷

J_{34} i 2,5-difluortiofen har ungefär samma värde som de största J_{34} kopplingar man erhållit i den tidigare undersökningen av 2,5-disubstituerade tiofener.⁷ I jämförelse med övriga 2-fluor-5-substituerade tiofener har endast 2-fluor-5-nitrotiofen större J_{34} koppling, medan flera andra föreningar av denna typ har ungefär lika stora proton-proton kopplingar som 2,5-difluortiofen (jfr i Tabell 17).

I det tidigare arbetet över disubstituerade tiofener⁷ fann man de största J_{34} och J_{35} kopplingarna i föreningar med två kraftigt elektronattraherande grupper. För J_{25} och J_{45} fann man inget sådant samband.

När det gäller proton-proton kopplingarna i "para"- och "meta"-substituerade fluortiofener, framgår bidragen från induktiva och mesomera effekter av regressionskvantiteterna i Tabell 23, och skall diskuteras senare. Även NMR-parametrarnas korrelationer med substituenternas elektronegativiteter i dessa typer av föreningar skall diskuteras senare.

Man kan emellertid lägga märke till, att J_{34} främst påverkas av induktiva faktorer och det synes troligt, att även den andra "orto" proton-proton kopplingen, J_{45} i 2,3-difluortiofen, främst påverkas av fluoratomernas höga elektronegativitet. Detta är helt i linje med antagandet att vicinala H-H kopplingar främst påverkas av induktiva effekter från substituenterna.^{65,66}

Fluor-proton kopplingar

Fluor-protonkopplingarna framgår av Tabell 12.

"Orto"-kopplingen J_{3F-4} är liten och har motsatt tecken till de andra H-F kopplingarna i 3-fluortiofen, 2,3- och 2,4-difluortiofen och samma tecken som de andra H-F kopplingarna i 2,3,5-trifluortiofen. Av Tabell 12 framgår, att kopplingen J_{3F-4} blir mer positiv, när antalet fluoratomer i ringen ökar, och går från -0,88 Hz i 3-fluortiofen till +0,80 Hz i 2,3,5-trifluortiofen. Även införandet av en bromatom i ringen ger ett mer positivt värde på J_{3F-4} , då kopplingen går från -0,13 Hz i 2,3-difluortiofen till ca 0,0 Hz i 5-brom-2,3-difluortiofen.

Tabell 12. Fluor-proton kopplingskonstanter^a i 2- och 3-fluortiofen samt i polyfluortiofenerna

Förening	"orto"		"meta"		"para"
2-Fluortiofen	J _{2F-3}	J _{3F-2}	J _{3F-4}	J _{3F-5}	
3-Fluortiofen	J _{5F-4}	J _{4F-5}	J _{4F-3}	J _{4F-2}	J _{2F-5}
2,3-Difluortiofen	1,54	0,94	-0,88	3,07	3,08
2,4-Difluortiofen	1,29	2,81	-0,13	3,09	4,30
3,4-Difluortiofen		1,23	-0,33		3,40
2,5-Difluortiofen ^b	3,26			3,66	
2,3,5-Trifluortiofen ^c	3,30		0,80	3,60	
5-Brom-2,3-difluortiofen			≈0,00	3,56	
3-Brom-2,5-difluortiofen	2,81			3,43	

^a Om inget annat anges är värdena från upptagning i ca 30 % cyklohexanlösning.

^b Löst i bensen. H-F kopplingarna är ej exakt bestämda i cyklohexanlösning.

Medelvärdet av J_{2F-3} och J_{2F-4} är 3,36 Hz i cyklohexanlösning.

^c Löst i CCl₄.

"Orto"-kopplingen J_{2F-3} eller J_{5F-4} är betydligt större i föreningarna med två fluoratomer i α -ställning (2,8 - 3,3 Hz) än i 2-fluortiofen och 2,4-difluortiofen med endast en fluoratom i α -ställning (1,5 respektive 1,3 Hz). "Orto"-kopplingen J_{4F-5} i 2,4-difluortiofen (2,8 Hz), med en fluoratom i α -ställning, är mer än dubbelt så stor som motsvarande J_{3F-2} koppling i 3,4-difluortiofen och 3-fluortiofen (1,2 respektive 1,0 Hz), som saknar fluor i α -ställning. Dessa "orto" H-F kopplingar är emellertid fortfarande mycket mindre än orto H-F kopplingarna i fluorbensener⁶⁷⁻⁷⁶ och fluordibensofuraner⁷⁷ (6,2 - 11,4 Hz). I fluorpyridiner är ortokopplingen J_{3F-4} betydligt större (7,8 - 8,8 Hz)^{78,79} än "orto" H-F kopplingarna i fluortiofener, medan däremot både J_{2F-3} (2,5 - 3,3 Hz)⁷⁹ och J_{3F-2} (0,7 - 1,2 Hz)⁷⁹ i fluorpyridiner mer motsvarar storleken av "orto" H-F kopplingarna i fluortiofener.

Variationen av "meta" H-F kopplingen J_{2F-4} för föreningarna i Tabell 12 är inte särskilt stor. Det minsta värdet är 3,1 Hz i 2,3-difluortiofen och det största 3,6 Hz i 2,3,5-trifluortiofen. Den andra "meta" H-F kopplingen, J_{3F-5} , har däremot betydligt större variation (3,2 - 4,6 Hz). Värdet 4,6 Hz, som erhållits för 2,3-difluortiofen, är det största som observerats för någon H-F koppling i cyklohexanlösning i detta arbete, och det är också något större än värdet för den minsta meta H-F kopplingen i fluorbensener (4,3 Hz),^{68,72}

"Para"-kopplingen J_{2F-5} är minst i 2-fluortiofen (3,1 Hz) och störst i 2,3-difluortiofen (4,3 Hz), vilket är den största "para" H-F koppling, som observerats för någon fluortiofen i cyklohexanlösning. För 3-fluor-2-nitrotiofen erhöles $J_{2F-5} = 4,77$ Hz i acetonlösning. "Para" H-F kopplingarna i fluortiofener är större än para H-F kopplingarna i fluorbensener (-1,3 - 2,7 Hz).^{67,69-72}

F-F kopplingar

De erhållna F-F kopplingarna ges i Tabell 13.

Storleken av J_{3F-4F} i 3,4-difluortiofen (-12,9 Hz) är något mindre än de minsta orto F-F kopplingarna i fluorbensener,^{67,70,71,76,80-83} fluorbensofuraner⁷⁷ (18-28 Hz) och fluorpyridiner⁷⁸ (16-28 Hz).

Kopplingen J_{2F-5F} ökar från 22,9 Hz i 2,5-difluortiofen till 25,1 Hz i 3-brom-2,5-difluortiofen och vidare till 27,7 Hz i 2,3,5-trifluortiofen. "Para" F-F kopplingarna i fluor-tiofener är avsevärt större än para F-F kopplingarna i fluorbensener (0-15 Hz)^{67,70,71,76,80-83} och fluordibensofuraner (15-19 Hz).⁷⁷ De är även större än meta J_{2F-6F} kopplingarna över kvävet i fluorpyridiner (13-16 Hz)⁷⁸ men ligger inom samma område, som para F-F kopplingarna i dessa pyridiner (22-32 Hz).⁷⁸

F-F kopplingarna J_{2F-3F} och J_{2F-4F} ökar även de, då ytterligare en fluor- eller bromatom bindes till ringen (se Tabell 13). "Orto"-kopplingarna J_{2F-3F} i de tre undersökta föreningarna är oväntat små (0,2 - 4,9 Hz), och de är mycket mindre än den andra "orto"-kopplingen J_{3F-4F} (se ovan).

Tabell 13. Fluor-fluor kopplingskonstanter^a i polyfluor-tiofenerna (i Hz)

Förening	"orto"		"meta"		"para"
	J_{23}	J_{34}	J_{24}	J_{35}	J_{25}
2,3-Difluortiofen	0,22				
2,4-Difluortiofen			9,28		
3,4-Difluortiofen		-12,88			
2,5-Difluortiofen ^b					22,91
2,3,5-Trifluortiofen ^c	4,85		15,26		27,76
5-Brom-2,3-difluortiofen	3,46				
3-Brom-2,5-difluortiofen					25,06

^a Om inget annat anges är värdena från upptagning i ca 30 % cyklohexanlösning.

^b Löst i bensen.

^c Löst i CCl_4 .

Metakopplingarna J_{2F-4F} (9,3 Hz och 15,3 Hz) faller endast något utanför området för meta F-F kopplingarna i fluorbensener (-10 till +12 Hz)^{67,69-71,76,77,80-83} men de är mindre än de största meta J_{2F-4F} kopplingarna i fluorpyridiner (området är 8-25 Hz).⁷⁸

3.3 Substituenteffekter på NMR-parametrarna i främst "para"- och "meta"-substituerade 2- och 3-fluortiofener

3.3.1 Inledning

För att tolka substituenteffekter på kopplingar och kemiska skift, har det varit vanligt att relatera kopplingarna till substituenternas elektronegativiteter, och de kemiska skiften antingen till elektronegativiteterna eller till olika substituentparametrar (för översikt se Ref 84). Under senare år har man även funnit korrelationer mellan kopplingar och substituentparametrar (se nedan).

Goda korrelationer har sålunda erhållits mellan substituenternas elektronegativiteter och H-H kopplingar i monosubstituerade etylener,^{85,86} mono- och disubstituerade bensener,⁸⁷⁻⁹¹ N-substituerade pyridiner⁶⁵ och 2-substituerade tiofener.⁹² Elektronegativitetsberoendet och de små substituenteffekterna på H-H kopplingar har man tagit som bevis på en induktiv mekanism för dessa kopplingar, där substituenteffekten företrädesvis fortplantas genom σ elektronsystemet. I halogensubstituerade fluorbensener har man visat, att även H-F kopplingarna korrelerar väl med substituenternas elektronegativiteter.^{66,72}

Korrelationer har också erhållits mellan F-F kopplingskonstanter i pentafluorfenylderivat och substituentparametrarna σ_I och σ_R ,⁹³ mellan F-F kopplingar i pentafluorfenyl- och fluorfenylderivat och σ_m och σ_p ,^{93,94} samt mellan ringprotoner och aldehydprotonen i bensaldehydderivat och substituentkonstanterna F och R.⁹⁵ Metyl ^{13}C -H kopplingar i benderitivat⁹⁶ och ^{15}N -H kopplingar i anilinderivat⁹⁷ har också korrelerats med Hammetts substituentkonstanter..

Kemiska skift har mera än kopplingskonstanter relaterats till substituentparametrar. Goda korrelationer har erhållits mellan

^1H , ^{13}C och ^{19}F kemiska skift i aromatiska föreningar och Hammetts konstanter σ_m och σ_p samt Tafts konstanter σ_I och σ_R .
84,93,96,98,99

Relativt goda korrelationer har även erhållits mellan kemiska skiften i 2- och 3-monosubstituerade tiofener och π -elektrontätheten.¹⁰⁰

Vi har nu försökt göra empiriska korrelationer för NMR-parametrarna i monosubstituerade fluortiofener för att härigenom söka att bättre förstå substituenteffekterna i denna typ av föreningar.

Fluor- och protonskiften för 2-fluor-5-, 2-fluor-4- och 3-fluor-5-substituerade tiofener ges i Tabellerna 14, 15 och 16 respektive samt proton-proton- och fluor-proton kopplingarna i Tabellerna 17, 18 och 19 respektive.

Tabell 14. Proton^a och fluor^b kemiska skift i
5-substituerade 2-fluortiofener

Substituent	$-\delta_F$ ppm	$-\delta_{H3}$ ppm	$-\delta_{H4}$ ppm	$-\delta_{H5}^C$ ppm
OCH ₃	23,62	5,89	5,61	3,67
CH ₃	29,60	6,05	6,16	2,22
CH ₂ CH ₃	29,21	6,06	6,20	2,61
CH ₂ CH ₂ CH ₃	29,39	6,07	6,22	
CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	29,30	6,06	6,21	
C(CH ₃) ₃	28,57	6,05	6,27	
SCH ₃	39,07	6,19	6,67	2,32
C ₆ H ₅	31,83±0,04	6,25	6,69	
Cl	34,51	6,09	6,38	
Br	36,17	6,10	6,56	
I	38,75	6,05	6,79	
CN	40,74±0,04	6,52	7,28	
CHO	45,73±0,15	6,59	7,48	9,69
COCH ₃	43,14	6,50	7,40	2,39
COOH ^d	41,17	6,70	7,52	
COOCH ₃	40,82±0,03	6,40	7,34	
CHNOH anti ^{d,e}	33,98±0,05	6,61	7,12	7,64
CHNOH syn ^{d,e}	34,14±0,25	6,52	6,91	8,15
SO ₂ CH ₃ ^d	42,65	6,80	7,50	3,23
NO ₂	46,31±0,07	6,64	7,71	

^a I ppm relativt TMS.

^b I ppm relativt hexafluorbensen.

^c Kemiska skiftet för sidokedjeprotonen närmast tienylringen.

^d Löst i aceton.

^e Hydroxylprotonens skift är -10,3 ppm.

Tabell 15. Proton- och fluorkemiska skift i
4-substituerade 2-fluortiofener

Substituent	$-\delta_F$ ppm	$-\delta_{H3}$ ppm	$-\delta_{H5}$ ppm	$-\delta_{H4}$ ppm
CH ₃	30,61±0,04	6,12	6,02	2,05
SCH ₃	33,24±0,03	6,28	6,13	
C ₆ H ₅	31,99	6,61	6,53	
Cl	35,36	6,28	6,29	
Br	34,60	6,33	6,46	
I	33,25	6,37	6,63	
CN	34,49	6,65	7,34	
CHO	35,38	6,79	7,52	9,62
COCH ₃	33,40	6,79	7,42	2,33
COOH ^a	33,00	6,92	7,70	
COOCH ₃	32,98	6,78	7,38	
CHNOH anti ^{a,b}	29,56	7,11	7,51	7,25
CHNOH syn ^{a,b}	32,39	6,82	7,02	7,99
SO ₂ CH ₃ ^a	36,72	7,02	7,72	3,14

^a Löst i aceton.

^b Hydroxylprotonens skift är -10,8 ppm för antiisomeren och -10,2 ppm för synisomeren.

Tabell 16. Proton- och fluorkemiska skift i
5-substituerade 3-fluortiofener

Substituent	$-\delta_F$ ppm	$-\delta_{H2}$ ppm	$-\delta_{H4}$ ppm	$-\delta_{H5}$ ppm
CH ₃	34,65	6,21	6,36	2,28
SCH ₃	36,59	6,48	6,70	2,36
C ₆ H ₅	36,05	6,38	6,83	
Cl	38,40	6,31	6,59	
Br	37,76	6,46	6,71	
I	36,58	6,56	6,86	
CN ^b	36,35	6,90	7,22	
CHO	36,97	7,11	7,44	9,75
COCH ₃	37,22	6,97	7,33	2,41
COOH ^a	36,88	7,31	7,54	
COOCH ₃	36,48±0,03	6,87	7,36	
CHNOH anti ^{a,c}	31,72	7,10	7,23	7,69
SO ₂ CH ₃ ^a	38,21	7,50	7,61	3,26
NO ₂	41,02	7,44	7,83	

^a Löst i aceton.

^b I acetonlösning erhöjls följande parametrar:

$\delta_F = -36,10$ ppm, $\delta_{H2} = -7,47$ ppm och $\delta_{H4} = -7,66$ ppm.

^c Hydroxylprotonens skift är -11,2 ppm.

Tabell 17. Kopplingskonstanter i 5-substituerade
2-fluortiofener

Substituent	J_{34}	J_{F-3}	J_{F-4}	J_{F-5} ^a
OCH ₃	4,26	3,46	3,02	
CH ₃ ^b	3,83	2,03	3,20	2,77
CH ₂ CH ₃ ^c	3,86	1,95	3,20	2,66
CH ₂ CH ₂ CH ₃ ^d	3,85	1,85	3,17	2,74
CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃ ^e	3,83	1,90	3,14	2,75
C(CH ₃) ₃	3,94	1,75	3,19	
SCH ₃ ^f	4,02	2,52	3,49	0,30
C ₆ H ₅	4,09	1,92	3,48	
Cl	4,20	2,76	3,49	
Br	4,15	2,39	3,43	
I	4,06	2,22	3,22	
CN	4,30	1,82	3,74	
CHO ^g	4,25	1,17	3,66	4,20
COCH ₃	4,29	1,45	3,52	0,44
COOH	4,28	1,76	3,89	
COOCH ₃	4,23	1,50	3,85	
CHNOH anti ^h	4,27	2,23	4,01	3,76
CHNOH syn ⁱ	4,11	1,98	3,77	3,42
SO ₂ CH ₃ ^j	4,30	1,47	3,75	0,32
NO ₂	4,72	2,06	4,29	

^a Kopplingen mellan fluoratomen och sidokedjeprotomen.

^b $J_{CH_3-3} = 0,24$ Hz och $J_{CH_3-4} = -1,24$ Hz

^c $J_{CH_2-3} = 0,23$ Hz och $J_{CH_2-4} = -1,15$ Hz

^d $J_{CH_2-3} = 0,16$ Hz och $J_{CH_2-4} = -1,05$ Hz

^e $J_{CH_2-3} \approx 0$ och $J_{CH_2-4} = -0,99$ Hz

^f $|J_{SCH_3-3}| = 0,06$ Hz

^g $J_{CHO-3} = 0,21$ Hz och $J_{CHO-4} = -0,15$ Hz

^h $|J_{CHNOH-4}| = 0,48$ Hz

ⁱ $|J_{CHNOH-4}| = 0,55$ Hz

^j $|J_{SO_2CH_3-4}| = 0,13$ Hz

Tabell 18. Kopplingskonstanter i 4-substituerade
2-fluortiofener

Substituent	J_{35} Hz	J_{F-3} Hz	J_{F-5} Hz	J_{F-4} Hz
CH_3^a	1,98	1,55	3,55	0,11
SCH_3	2,02	1,34	3,44	
C_6H_5	2,03	1,74	3,54	
Cl	2,03	0,95	3,40	
Br	1,98	0,78	3,32	
I	1,85	0,61	3,13	
CN	1,85	1,18	3,55	
CHO^b	1,81	1,37	3,63	3,29
COCH_3	1,88	1,53	3,55	
COOH	1,88	1,56	3,92	
COOCH_3	1,85	1,36	3,86	
CHNOH anti^c	1,88	2,04	3,97	1,07
CHNOH syn^d	1,88	1,98	3,78	2,27
SO_2CH_3	2,00	1,12	3,82	

^a $J_{\text{CH}_3-3} = -0,34 \text{ Hz}$ och $J_{\text{CH}_3-5} = -1,19 \text{ Hz}$

^b $|J_{\text{CHO}-3}| = 0,38 \text{ Hz}$

^c $J_{\text{CHNOH}-3} = -0,27 \text{ Hz}$ och $J_{\text{CHNOH}-5} = -0,46 \text{ Hz}$

^d $J_{\text{CHNOH}-3} = -0,47 \text{ Hz}$ och $J_{\text{CHNOH}-5} = -0,43 \text{ Hz}$

Tabell 19. Kopplingskonstanter i 5-substituerade
3-fluortiofener

Substituent	J_{24} Hz	J_{F-2} Hz	J_{F-4} Hz	J_{F-5} Hz
CH ₃ ^a	1,70	1,45	-0,69	-0,22
SCH ₃ ^b	1,75	1,75	-0,90	0,11
C ₆ H ₅	1,65	1,21	-0,54	
Cl	1,99	2,00	-0,80	
Br	1,90	1,88	-0,96	
I	1,73	1,54	-1,16	
CN ^e	1,72	1,08	-0,86	
CHO ^c	1,73	0,58	-0,99	0,57
COCH ₃	1,69	0,78	-0,96	
COOH	1,84	1,15	-0,80	
COOCH ₃	1,83	0,87	-0,87	
CHNOH anti ^d	1,80	1,61	-0,55	
SO ₂ CH ₃	1,87	0,87	-1,09	
NO ₂	2,28	1,55	-0,89	

^a $J_{CH_3-2} = -0,23$ Hz och $J_{CH_3-4} = -1,08$ Hz

^b Tecknet på J_{F-SCH_3} kunde ej bestämmas.

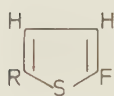
^c $J_{CHO-2} = 1,29$ Hz och $J_{CHO-4} = -0,14$ Hz

^d $J_{CHNOH-2} = 0,83$ Hz och $J_{CHNOH-4} = -0,41$ Hz

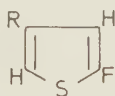
^e I acetonlösning erhöjls följande parametrar:

$J_{24} = 1,78$ Hz, $J_{F-2} = 1,45$ Hz och $J_{F-4} = -0,67$ Hz

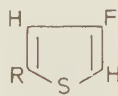
3.3.2 Korrelationer med substituenternas elektronegativiteter
H-H kopplingar. Vi försökte först korrelera H-H kopplingarna med substituenternas elektronegativiteter i de tre olika serierna substituerade fluortiofener som studerats.



I



II



III

Om korrelationerna begränsas till att omfatta endast halogen-substituent, erhålles linjära relationer. H-H kopplingarna ökar med ökad elektronegativitet (enligt Paulings skala) med en maximal avvikelse av 0,05 Hz från de beräknade korrelationslinjerna. Punkterna för de osubstituerade fluortiofenerna ligger emellertid 0,09 Hz under dessa linjer. Medtages även en del andra substituent med mer än en atom (härvid användes Dailey och Shoollereys elektronegativiteter för grupper¹⁰¹) erhålles större spridning. Detta beror förmodligen till stor del på svårigheterna att definiera elektronegativiteter för grupper.

H-F kopplingar. De fyra "orto" H-F kopplingarna visar en linjär ökning med ökad elektronegativitet för halogenen och med en maximal avvikelse på 0,11 Hz från de beräknade korrelationslinjerna (Fig 9). Punkterna för de osubstituerade föreningarna ligger på avsevärt avstånd från dessa linjer och skillnaden är så stor som 1,1 Hz för J_{2F-3} i II och 0,5 Hz för J_{3F-4} i III. De två återstående H-F kopplingarna, J_{2F-4} i I och J_{2F-5} i II,

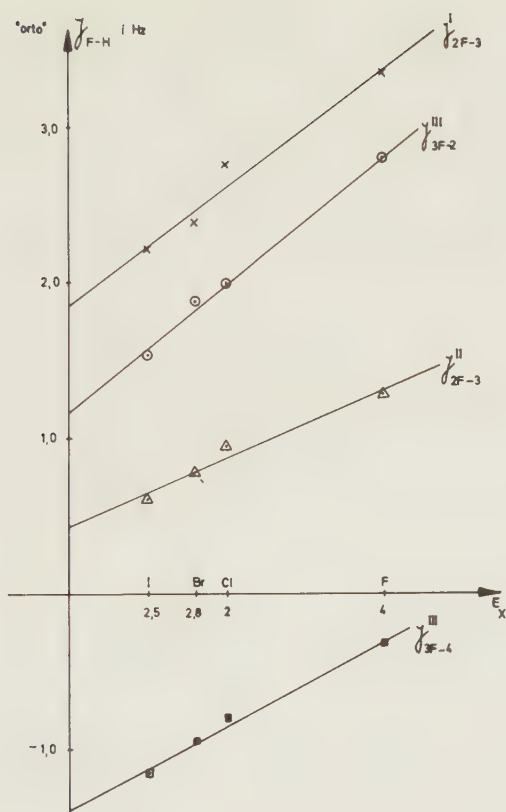


Fig 9. "Orto" H-F kopplingarna för de halogensubstituerade 2- och 3-fluortiofenerna avsatta mot halogenernas elektronegativiteter ($= E_X$). Linjerna representeras av följande ekvationer:

$$\begin{aligned}
 J_{2F-3}^I &= 0,76E_X + 0,34 \quad C = 0,98; \quad J_{2F-3}^{II} = 0,44E_X - 0,44 \\
 C &= 0,98; \quad J_{3F-2}^{III} = 0,82E_X - 0,48 \quad C \sim 1,0; \quad J_{3F-4}^{III} = \\
 &0,54E_X - 2,48 \quad C = 0,99. \quad C = \text{korr koef.}
 \end{aligned}$$

visar en nästan linjär ökning med elektronegativiteten från I till Cl och med punkterna för H nära linjerna, men med F som substituent tycks något slag av mättningseffekt inträffa och dessa kopplingar är lika stora eller något mindre än för Cl. Ökningen av kopplingarnas storlek för J_{2F-3} i I och för J_{3F-2} i III är motsatt till förhållandena för orto H-F kopplingarna i monohalogensubstituerade fluorbensener, där det sker en ökning av kopplingarna enbart när substituenten sitter orto till antingen fluoratomen eller den medverkande protonen. I andra fall minskar kopplingarna något med ökande elektronegativitet.⁶⁶

Försök att ta med substituenten, som innehåller mer än en atom misslyckades totalt. Det är högst troligt att H-F kopplingarna inte enbart påverkas av induktiva faktorer, utan även är känsliga för mesomera variationer.⁶⁶ De goda korrelationer, som erhållits för de halogensubstituerade föreningarna, kan bero på att +M karaktären hos halogenerna minskar med minskande elektronegativitet.

Fluorskift

Fluorskiften i föreningarna av typ I visar praktiskt taget exakt korrelation med substituenternas elektronegativiteter för de fyra halogensubstituenterna (Fig 10). Fluorskiften i denna serie går mot högre fält, när halogenens elektronegativitet ökar. Detta förhållande beror säkert på den mesomera donationen av elektroner från substituenten. Denna +M karaktär avtar, som nyss nämnts, när halogenens elektronegativitet minskar, och är således störst för fluor, som också skiftar fluoratomen i 2-ställning mot mycket högre fält än de andra halogenerna. Det är också rimligt att denna effekt är mest uttalad i "para"-föreningarna.

I föreningarna av typ II och III ("meta"-föreningarna) finner man god korrelation med substituenternas elektronegativiteter för de fyra halogensubstituenterna (Fig 10). Om fluor ej medtages, erhålles nära nog exakt korrelation med elektronegativiteterna för de tre övriga halogenerna (Fig 10). I dessa två serier är den mesomera effekten från halogensubstituenten av mycket mindre betydelse än i föreningarna av typ I och således kommer halogenens -I effekt att dominera kraftigt.

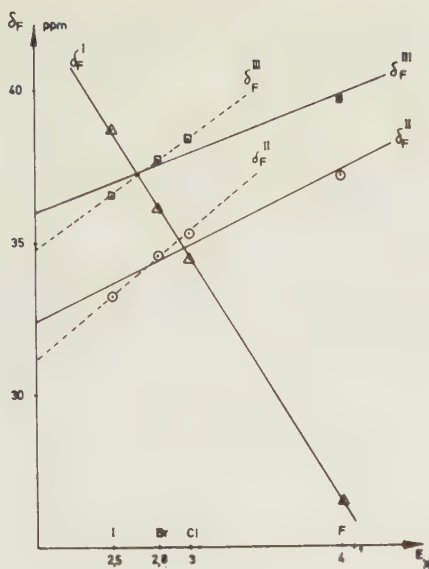


Fig 10. Fluorskiften för de halogensubstituerade 2- och 3-fluortiofenerna avsatta mot halogenernas elektronegativiteter ($= E_X$). Vid beräkning av de heldragna linjerna har fluor som substituent medtagits. Dessa linjer har följande ekvationer:

$$\delta_F^I = -8,13E_X + 58,97 \quad C \sim 1,0; \quad \delta_F^{II} = 2,52E_X + 27,38$$

$$C = 0,97; \quad \delta_F^{III} = 1,97E_X + 32,07 \quad C = 0,96.$$

Uteslutes fluor som substituent vid korrelationerna av δ_F^{II} och δ_F^{III} erhålles nästan perfekt korrelation även för dessa skift, som framgår av de streckade linjerna, vars ekvationer är:

$$\delta_F^{II} = 4,24E_X + 22,67 \quad C \sim 1,0; \quad \delta_F^{III} = 3,66E_X + 27,45$$

$$C \sim 1,0.$$

Fluorskiften i de båda "meta"-serierna går också mot lägre fält när halogensubstituentens elektronegativitet ökar.

Protonskift

Alla protonskift, utom 3-protonskiftet i föreningarna av typ I, visar mycket god korrelation med halogensubstituenternas

elektronegativiteter. Samtliga protonskift går mot högre fält, när halogenens elektronegativitet ökar, dvs när dess +M karaktär ökar.

3.3.3 Korrelationer med substituentkonstanter

3.3.3.1 Inledning

Många typer av fenomen visar sig följa Hammett-ekvationen $\log(k/k^0) = \rho\sigma$, men korrelationerna är ofta mindre goda, om man använder de ursprungliga substituentkonstanterna, som Hammett gav. Detta resulterade i, att man konstruerade nya substituentkonstanter, σ -värden, för speciella system eller tillämpningar, vilket gör att det nu finns över 20 olika σ -set i användning. För några år sedan utarbetade Swain och Lupton² två nya substituentkonstanter, fält (induktiva) parametern F och resonansparametern R. Genom de sätt på vilka de evaluerats, förutsatte författarna, att dessa substituentkonstanter var rena induktiva respektive resonansparametrar. Nackdelen med t ex σ_p och σ_m är, att den förstnämnda innehåller ett väsentligt induktivt bidrag och den sistnämnda i sin tur ej är en rent induktiv parameter utan har ett visst mesomert bidrag.

Försök att tillämpa Hammett-behandlingen på tiofenderivat har hittills visat sig måttligt framgångsrika, vilket mycket kan bero på det begränsade antalet reaktioner och substituent som har studerats. (För översikt se Ref 13 och 102). Några forskare har försökt konstruera särskilda σ -konstanter för substituent bundna till tiofenringen, samtidigt som man har använt samma reaktionskonstanter (ρ -värden) som för bensener.^{102,103} Man har även försökt ge särskilda σ -värden till 2- och 3-tienylgrupperna.^{57,104} Vi finner det dock bättre, att man använder fixa substituentkonstanter för varje substituent och låter reaktions- eller regressionskonstanten (se nedan) variera med den aromatiska ringens struktur och med substituentens läge i förhållande till ett reaktionscentrum eller de atomer, som medverkar i den fysikaliska egenskapen man studerar.

En del senare undersökningar har givit reaktivitetsdata, som visar att liknande σ - och ρ -värden kan användas för tiofener och bensener.^{103,105}

Vi har därför huvudsakligen korrelerat de erhållna NMR parametrarna med Swains och Luptons² substituentkonstanter, även om vissa försök gjorts, att använda Hammetts σ_p^- och σ_m^- värden. I sammanhanget kan det vara värt att påpeka, att även substituentkonstanterna F och R i huvudsak erhållits ur reaktivitetsdata erhållna från benserivat.

3.3.3.2 Resultat och diskussion

De olika NMR-parametrarna antogs korrelera med en linjär-kombination av substituentparametrarna F och R. I Tabell 20 anges värdet för de aktuella substituenternas F och R parametrar.

Tabell 20. F och R konstanter från Ref 2 för substituer, som använts i regressionsanalyserna i detta arbete

Substituent	F	R	Substituent	F	R
OCH ₃	0,413	-0,500	I	0,672	-0,197
CH ₃	-0,052	-0,141	CN	0,847	0,184
C(CH ₃) ₃	-0,104	-0,138	COCH ₃	0,534	0,202
SCH ₃	0,332	-0,186	COOH	0,552	0,140
C ₆ H ₅	0,139	-0,088	SO ₂ CH ₃	0,900	0,215
F	0,708	-0,336	NO ₂	1,109	0,155
Cl	0,690	-0,161	H	0,000	0,000
Br	0,727	-0,176	SH	0,464	-0,111

Regressionsekvationerna,

$$z_k = i_k + f_k F + r_k R \quad (1)$$

där z_k är NMR-parametern, i_k interceptet och f_k och r_k regressionskonstanterna (vägningsfaktorerna), beräknades enligt minsta kvadratmetoden med hjälp av dator.

Eftersom H-F kopplingarna visade sig vara beroende av lösningsmedlet,¹⁰⁶ uteslöts de föreningar som lösts i aceton, vid regressionsanalyserna av dessa kopplingar. Fluoratomens

kemiska skift avvek inte mer än högst 0,5 ppm mellan cyklohexan och acetonlösningarna¹⁰⁶ och H-H kopplingarna är icke beroende av lösningsmedlet. Därför kunde alla substituenten, oberoende av vilket lösningsmedel som använts, tas med vid analyserna av dessa sistnämnda NMR-parametrar.

Regressionsekvationerna för fluorskiften i föreningarna av typ I-III ges i Tabell 21, för protonskiften i Tabell 22 och för kopplingskonstanterna i Tabell 23, jämte standardavvikelse och korrelationskoefficienter.

Tabell 21. Regressionsekvationer som relaterar ^{19}F kemiska skift^a för monosubstituerade fluortiofener och fluorbensener^b till substituentkonstanterna F och R

Ekvation	σ^c	C^d	N^e
$\delta_F^I = -3,8 \pm 1,1 - (7,5 \pm 1,8)F - (25,0 \pm 3,1)R$	2,2	0,96	12
$\delta_F^{II} = -1,3 \pm 0,5 - (8,0 \pm 0,9)F + (5,3 \pm 1,6)R$	0,9	0,94	10
$\delta_F^{III} = -1,6 \pm 0,6 - (6,4 \pm 1,0)F + (4,9 \pm 1,6)R$	1,1	0,89	11
$\delta_F^D = 1,0 \pm 0,8 - (5,0 \pm 1,2)F - (22,5 \pm 1,5)R$	1,5	0,98	16
$\delta_F^m = 0,9 \pm 0,3 - (4,2 \pm 0,4)F - (0,6 \pm 0,5)R$	0,5	0,95	14

^a I regressionsanalyserna ges skiften i ppm relativt den osubstituerade föreningen, och minustecken anger skift mot lägre fält.

^b Experimentella skiften från Ref 3.

^c Standardavvikelse i ppm.

^d Korrelationskoefficient.

^e Antal substituenten i regressionsanalysen.

Substituenterna Br och I, och för fluorskiftet i I även SCH_3 , uteslöts vid beräkningarna, då de beräknade värdena enligt regressionsekvationerna avvek väsentligt mer för dessa

substituenten, än för de andra, från de experimentellt funna.
En trolig förklaring till denna avvikelse följer senare.

Tabell 22. Regressionsekvationer som relaterar proton kemiska skift^a i fluortiofener till substituentkonstanterna F och R, och linjära relationer mellan några av skiften.

Ekvation	σ	C	N
$\delta_3^I = 0,07 \pm 0,06 - (0,11 \pm 0,08)F - (1,05 \pm 0,13)R$	0,09	0,95	9
$\delta_4^I = 0,01 \pm 0,10 - (0,52 \pm 0,14)F - (2,56 \pm 0,22)R$	0,15	0,98	9
$\delta_3^{II} = -0,02 \pm 0,05 - (0,24 \pm 0,09)F - (1,06 \pm 0,15)R$	0,08	0,94	8
$\delta_5^{II} = -0,02 \pm 0,06 - (0,51 \pm 0,10)F - (2,86 \pm 0,18)R$	0,09	0,99	8
$\delta_2^{III} = 0,06 \pm 0,13 - (0,35 \pm 0,18)F - (2,11 \pm 0,37)R$	0,19	0,92	8
$\delta_4^{III} = 0,05 \pm 0,12 - (0,52 \pm 0,18)F - (2,21 \pm 0,36)R$	0,18	0,94	8
$\delta_4^I = 0,01 \pm 0,02 + (0,89 \pm 0,03)\delta_5^{II}$	0,06	0,99	11
$\delta_4^{III} = -0,01 \pm 0,02 + (0,87 \pm 0,03)\delta_4^I$	0,07	0,99	16
$\delta_2^{III} = 0,10 \pm 0,03 + (0,88 \pm 0,05)\delta_4^{III}$	0,08	0,98	13
$\delta_3^{II} = -0,22 \pm 0,03 + (0,99 \pm 0,12)\delta_3^I$	0,11	0,92	13

^a Skiften i regressionsanalyserna ges i ppm relativt de osubstituerade fluortiofenerna. Med beteckningen δ_j^I avses proton j i föreningar av typ I. Endast föreningar lösta i cyklohexan har medtagits i regressionsanalyserna av protonskiften.

Tabell 23. Regressionsekvationer som relaterar kopplingskonstanter (i Hz) för monosubstituerade fluortiofener till substituentkonstanterna F och R

Ekvation	σ	C	N
$J_{34}^I = 3,91 \pm 0,05 + (0,59 \pm 0,09)F - (0,11 \pm 0,16)R$	0,11	0,90	13
$J_{2F-3}^I = 1,54 \pm 0,04 + (0,99 \pm 0,06)F - (3,17 \pm 0,12)R$	0,08	0,99	11
$J_{2F-4}^I = 3,26 \pm 0,09 + (0,58 \pm 0,15)F + (0,72 \pm 0,28)R$	0,19	0,85	11
$J_{35}^{II} = 1,83 \pm 0,06 + (0,27 \pm 0,10)F - (0,69 \pm 0,17)R$	0,10	0,80	10
$J_{2F-3}^{II} = 1,64 \pm 0,11 - (0,57 \pm 0,20)F + (0,35 \pm 0,37)R$	0,18	0,69	8
$J_{24}^{III} = 1,52 \pm 0,07 + (0,62 \pm 0,11)F - (0,78 \pm 0,22)R$	0,12	0,87	11
$J_{3F-2}^{III} = 0,90 \pm 0,06 + (0,98 \pm 0,10)F - (3,30 \pm 0,22)R$	0,11	0,98	9
$J_{3F-4}^{III} = -0,83 \pm 0,10 + (0,07 \pm 0,15)F - (0,82 \pm 0,33)R$	0,17	0,60	9

5-Substituerade 2-fluortiofener (I)

För denna typ av föreningar erhålles god korrelation för alla NMR-parametrar och speciellt god för J_{2F-3}^I . I regressions-ekvationen för δ_F^I är både f och r negativa, vilket medför att (fF) och (rR) för -I -M substituenten blir negativa och ger kraftiga förskjutningar av skiften mot lägre fält relativt 2-fluortiofen. För -I +M substituenten får de två bidragen motsatt tecken (-fF och +rR) och i de fall man har mycket starka +M substituenten, som OCH_3 och F, erhålles skift mot högre fält relativt 2-fluortiofen. I Fig 11 har de experimentella fluorskiften avsatts mot de, som beräknats ur ekvationen i Tabell 21.

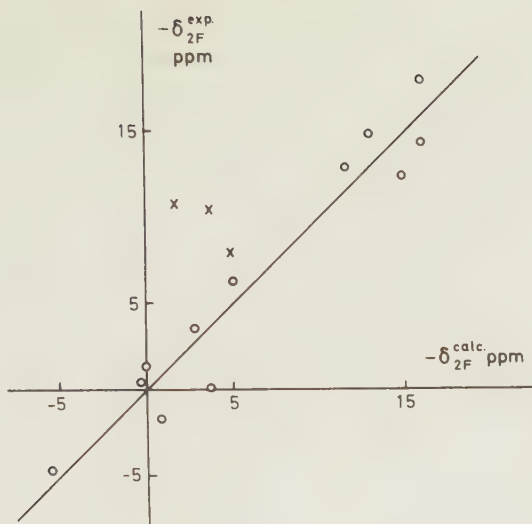


Fig 11. Det experimentella fluorskiftet i 5-substituerade 2-fluortiofener avsatt mot det beräknade enligt ekvationen $\delta_F^{\text{ber}} = -3,8 - 7,5F - 25,0R$. Skiften ges i ppm relativt det i 2-fluortiofen. Linjen representerar exakt överensstämmelse mellan de experimentella och beräknade skiften. Lägena för substituenterna Br, I och SCH_3 markeras med X. (Se texten).

För δ_3^{I} är r ca 10 gånger större än f och de har samma tecken (negativt). Bidraget från (rR)-termen är det dominerande för samtliga substituent, utom för NO_2 där $(rR):(fF) \approx 1$. Alla substituent med +I +M och -I +M effekt skiftar 3-protonen mot högre fält och substituent med -I -M effekt skiftar samma proton mot lägre fält.

För δ_4^{I} har den induktiva effekten relativt sett större betydelse, men r är dock ca 5 gånger större än f. Även i detta fall är båda negativa, vilket gör att 4-protonen skiftas mot lägre fält av -I -M substituent och mot högre fält av +I +M substituent samt av -I +M substituenterna OCH_3 , F och Cl.

För J_{2F-3}^I har konstanterna f och r motsatt tecken ($+f$ och $-r$) och därför erhålles störst värden för $-I +M$ substituenten, medan de två termerna delvis tar ut varandra för både $+I +M$ och $-I -M$ substituenten och således mindre bidrag erhålles. I Fig 12 har de experimentellt funna J_{2F-3}^I kopplingarna avsatts mot de, som beräknats ur ekvationen i Tabell 23.

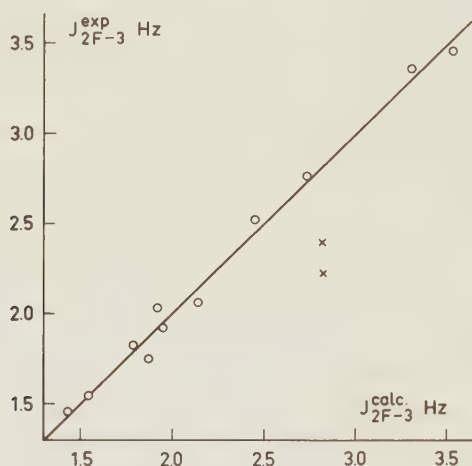


Fig 12. Den experimentella H-F kopplingen J_{2F-3}^{exp} (i Hz) i 5-substituerade 2-fluortiofener avsatt mot den beräknade enligt ekvationen $J_{2F-3}^{ber} = 1,54 + 0,99F - 3,17R$. Lägena för substituenterna Br och I markeras med X. (Se texten).

Korrelationen för J_{2F-4}^I är betydligt sämre än för de andra NMR-parametrarna i föreningarna av typ I. Konstanterna f och r har här åter samma tecken (positivt) och de största kopplingarna erhålles för kraftiga $-I -M$ substituenten. Jämfört med J_{2F-3}^I är bidraget från (fF) -termen mer betydande och ger det största bidraget för alla substituenten, utom för metoxi- och alkylgrupperna.

J_{34}^I visar något bättre korrelation än J_{2F-4}^I . I detta fall har konstanterna f och r motsatt tecken ($+f$ och $-r$). Den induk-

tiva termen lämnar det största bidraget, f är ca 5 gånger större än r , och den största kopplingen erhålles med NO_2 som substituent. Det ringa beroendet av R ligger, som tidigare nämnts, helt i linje med antagandet att substituenteffekterna på vicinala H-H kopplingar främst sker genom σ -systemet i en moleky. ^{65,66}

5-Substituerade 3-fluortiofener (III)

Det huvudsakliga bidraget till $\delta_{\text{F}}^{\text{III}}$ kommer från F-termen, då (fF) är 2 till 9 gånger större än (rR) . De två konstanterna f och r har motsatt tecken, med r positivt. Detta skall ge ett kraftigt skift mot lägre fält för utpräglade -I +M substituent, vilket också är fallet. Substituenten med stora F-värden, t ex NO_2 , ger också skift mot mycket lägre fält trots att de är -I -M substituenten; förklaringen är fF -termens stora dominans, vilket mer än väl uppväger det positiva rR -värdet.

Både δ_2^{III} och δ_4^{III} visar ungefär samma beroende av (fF) - och (rR) -termerna som δ_4^{I} , eftersom f och r är ungefär lika för dessa skift. I Tabell 22 visas, att ett linjärt samband mellan δ_4^{III} och δ_4^{I} samt δ_2^{III} och δ_4^{III} existerar.

Av Tabell 23 framgår, att regressionskonstanterna f och r för $J_{3\text{F}-2}^{\text{I}}$ i III och för $J_{2\text{F}-3}^{\text{I}}$ i I är nästan lika, vilket visar att ett linjärt samband mellan dessa kopplingar föreligger.

En minsta kvadratanpassning ger

$$J_{2\text{F}-3}^{\text{I}} = 0,61 \pm 0,07 + (1,02 \pm 0,05) J_{3\text{F}-2}^{\text{III}} \quad (2)$$

med korr koeff 0,98 och en standardavvikelse på 0,08 Hz (Fig 13).

Vid beräkning av regressionsekvation (2) medtogs fler föreningar än i ekvationerna i Tabell 23, då lösningsmedelseffekterna syntas vara lika för de två kopplingarna ifråga. Dessutom medtogs några substituenten, för vilka F och R parametrar saknades. Fluor uteslöts, eftersom $J_{2\text{F}-3}^{\text{I}}$ inte har blivit exakt bestämd i cyklohexanlösning. Kopplingen $J_{3\text{F}-2}^{\text{I}}$ i 3,5-difluortiofen är 2,81 Hz och om detta värde insättes i ekvation (2) erhålles $J_{2\text{F}-3}^{\text{I}}$ i 2,5-difluortiofen lika med 3,48 Hz, vilket är något större än medelvärdet, 3,36 Hz för $J_{2\text{F}-3}^{\text{I}}$ och $J_{2\text{F}-4}^{\text{I}}$, som användes i regressionsanalyserna i Tabell 23. Ekvationerna i denna tabell för $J_{2\text{F}-3}^{\text{I}}$ och $J_{2\text{F}-4}^{\text{I}}$ ger emellertid värdet 3,30 Hz för $J_{2\text{F}-3}^{\text{I}}$ och 3,43 Hz för $J_{2\text{F}-4}^{\text{I}}$, men det är inte möjligt,

att på statistiska grunder dra några slutsatser om relativa storleken på dessa kopplingar.

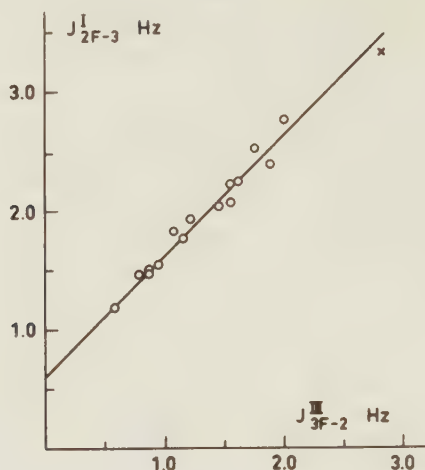


Fig 13. Kopplingen J_{2F-3}^I (i Hz) i 5-substituerade 2-fluortiofener avsatt mot kopplingen J_{3F-2}^{III} i 5-substituerade 3-fluortiofener. Linjen ges av ekvationen $J_{2F-3}^I = 0,61 + 1,02J_{3F-2}^{III}$. Punkten för de två kopplingarna med fluor som substituent markeras med X, då dessa kopplingar ej medtogs i regressionsanalysen. (Se texten).

J_{3F-4} visar mycket dålig korrelation med F och R, vilket till viss del kan bero på, att denna koppling är något koncentrationsberoende. På grund av kopplingens lilla intervall (0,63 Hz för föreningarna, som ingår i regressionsanalysen), blir koncentrationsberoendet relativt sett mer framträdande för J_{3F-4}^{III} än för J_{3F-2}^{III} . Det är emellertid också möjligt, att det antagna beroendet av F och R inte gäller för denna koppling.

För J_{24}^{III} är det induktiva bidraget större än resonansbidraget för alla substituenten utom för CH_3 . Det är intressant att notera, att regressionskonstanten F i ekv för J_{24}^{III} är

ungefär lika med den i ekv för J_{2F-4}^I , medan konstanten r har samma absolutvärde men motsatt tecken.

4-Substituerade 2-fluortiofener (II)

Korrelationen för δ_F^{II} är god och liknande den som finns för δ_F^{III} , vilket visar att det existerar ett linjärt samband mellan dessa fluorskift. En minsta kvadratanpassning ger

$$\delta_F^{III} = -0,2 \pm 0,5 + (0,81 \pm 0,08) \delta_F^{II} \quad (3)$$

med en standardavvikelse av 0,8 ppm och korrelationskoeff 0,93 (Fig 14).

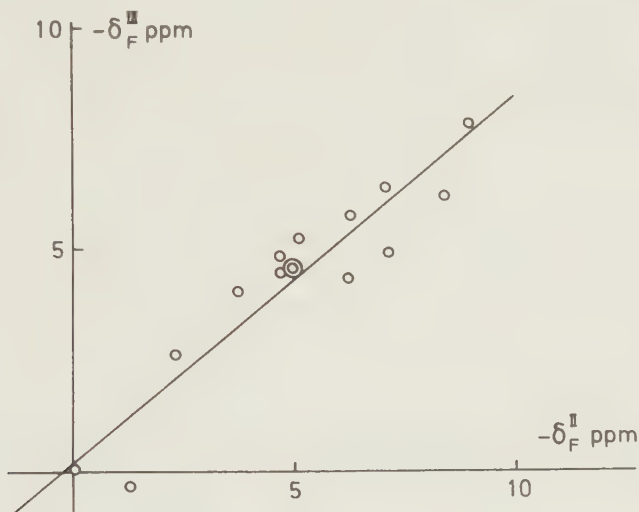


Fig 14. Fluorskiftet i 5-substituerade 3-fluortiofener avsatt mot fluorskiftet i 4-substituerade 2-fluortiofener. Skiften ges i ppm relativt de i 2- och 3-fluortiofen. Linjen representeras av ekvationen $\delta_F^{III} = -0,2 + 0,81 \delta_F^{II}$.

Protonskiften visar god korrelation med F och R och speciellt god för δ_5^{II} . δ_3^{II} visar liknande samband till F och R som δ_3^I och δ_5^{II} liknande samband som δ_4^I , vilket visar att det finns ett linjärt samband mellan dessa par av skift (se Tabell 22).

De båda H-F kopplingarna visar dålig korrelation med F och R, den sämsta korrelationen av de två kopplingarna har

J_{2F-5}^{II} . J_{2F-5}^{II} har det minsta substituentberoendet av alla H-F kopplingar, som studerats i detta arbete. Variationen av denna koppling i regressionsanalysen är 0,47 Hz, och den är 0,78 Hz för alla föreningar i cyklohexanlösning.

Den dåliga korrelationen för J_{2F-3}^{II} är däremot svårare att förstå. Till skillnad från J_{2F-3}^I och J_{3F-2}^{III} har J_{2F-3}^{II} mycket litet beroende av R, vilket visar den obetydliga mesomera effekten i 2-ställningen i denna typ av föreningar jämfört med föreningar av typ I och III.

Bidragen från (fF) och (rR)-termerna till J_{35}^{II} är av samma storleksordning, och eftersom f är positiv och r negativ tar de bägge effekterna delvis ut varandra för -I -M och +I +M substituenten. Korrelationen med F och R för J_{35}^{II} är inte särskilt god, men betydligt bättre än korrelationen för J_{2F-3}^{II} .

I regressionsanalyserna som ledde fram till ekvationerna i Tabellerna 21-23 medtogs ej substituenterna Br och I och för δ_F^I uteslöts även SCH_3 , då dessa substituenten avvek betydligt mer än de andra från korrelationslinjerna (se Fig 11 och 12). Positionerna för dessa substituenten kan flyttas närmare linjen, om de ges mer positiva R-värden än de som anges i Ref 2, vilket visar på en minskning av de elektrondonerande egenskaperna, när de är bundna till fluortienylsystemet, i jämförelse med situationen i disubstituerade bensener. Man kan alltså anta, att det istället sker en donation av π -elektroner från ringen till tomma d-orbitaler i valensskalet hos Br, I och S, som motsvarar π (p-p) donationen från dessa substituenten till ringen (jfr Ref 107-109). Den relativa betydelsen av dessa två vägar för π -elektronöverföring bestämmer också, om substituenten accepterar eller donerar π -elektroner.

CNDO-MO beräkningar¹¹⁰ med och utan 3d-orbitaler på S visar att 3p π -elektrontätheten på S i SCH_3 är densamma i båda fallen, medan det sker en minskning av p π -elektrontätheten i fluortienylringen till förmån för en liten 3d π -elektrontäthet på S i det första fallet jämfört med det sista. För SO_2CH_3 ändras däremot inte gruppens elektronattraherande egenskaper om d-orbitalerna medtages vid beräkningarna, då elektrontätheten i 3d-orbitalerna på S utjämnar skillnaden i populationer av p-orbitalerna (huvudsakligen på svavlet och de två syre-

atomerna) mellan de två beräkningarna, vilket kan förklara de goda korrelationer, som erhålles för denna substituent med parametrarna F och R. Påpekas bör, att man endast kan dra kvalitativa slutsatser ur CNDO-resultaten och det är mer själva effekten av d-orbitalmedverkan, som man bör se på, än den beräknade graden av elektronöverföring, då parametrarna man använder för d-orbitalerna är mindre väl definierade än de, som används för s- och p-orbitaler i CNDO-beräkningar.^{111,112}

NMR-parametrarna har även korrelerats med Hammetts konstanter σ_m och σ_p på samma sätt som beskrivits för F och R. De erhållna korrelationerna var av samma kvalitet som de i Tabellerna 21-23. Vi föredrar dock att använda F och R, då dessa konstanter anses mer väldefinierade och fysikaliskt oberoende variabler för korrelationer av substituenteffekter än σ_m och σ_p^2 , vilket betyder att man bättre kan dra kvalitativa slutsatser ur regressionsanalyserna.

För en jämförelse utfördes regressionsanalyser av fluorskiften i para- och metasubstituerade fluorbensener, som bestämts av Taft et al.³ Dessa ekvationer finns i Tabell 21. En jämförelse av regressionsekvationerna för 5-substituerade 2-fluortiofener och parasubstituerade fluorbensener visar, att fluorskiften påverkas ungefär lika av resonansparametern, men att fluortiofenerna är 50 % känsligare för induktiva effekter. I de "meta"-substituerade fluortiofenerna är fälteffekten av större vikt än i de metasubstituerade fluorbensenerna, vid bestämning av fluorskiften. Man ser emellertid, att medan den mesomera effekten är betydande i de två tiofenfallen, är den obetydlig i bensenfallet, vilket är i överensstämmelse med tidigare resultat.³ I bensenfallen kan även substituenterna Br, I och SCH_3 tas med i regressionsanalyserna. Detta är knappast förvånande, då bestämningen av parametrarna F och R åtminstone delvis grundar sig på data, som erhållits från olika bensoesyror.²

För att jämföra protonskiften i monosubstituerade tiofener,⁴ med de som erhållits i monosubstituerade fluortiofener (se Tabell 22) utfördes regressionsanalyser även av dessa förstnämnda skift..För att göra jämförelsen så tillförlitlig som möjligt, tog vi endast med samma substituent i de olika

Tabell 24. Regressionsekvationer som relaterar proton kemiska skift^a för monosubstituerade tiofener till substituentkonstanterna F och R

Ekvation	c	C	N
$\delta_3^2 = 0.04 \pm 0.08 - (0.34 \pm 0.12)F - (2.15 \pm 0.18)R$	0.12	0.98	9
$\delta_4^2 = 0.07 \pm 0.03 + (0.08 \pm 0.05)F - (0.73 \pm 0.07)R$	0.05	0.96	9
$\delta_5^2 = 0.03 \pm 0.07 - (0.05 \pm 0.09)F - (1.65 \pm 0.15)R$	0.10	0.97	9
$\delta_2^3 = 0.04 \pm 0.05 - (0.34 \pm 0.09)F - (2.42 \pm 0.15)R$	0.08	0.99	8
$\delta_4^3 = 0.00 \pm 0.08 - (0.12 \pm 0.13)F - (1.19 \pm 0.24)R$	0.12	0.88	8
$\delta_5^3 = 0.05 \pm 0.04 - (0.06 \pm 0.08)F - (0.40 \pm 0.14)R$	0.07	0.72	8

^a Skiften ges i ppm relativt de i tiofen. Med betecknarna δ_j^2 , δ_k^3 avses skiften för protonerna j och k i 2- och 3-substituerade tiofener respektive.

typerna av föreningar med ett undantag. Det fanns tyvärr inga data för Cl i 3-substituerade tiofener, utan där använde vi istället SH-gruppen. Resultaten av analyserna av de monosubstituerade tiofenerna ges i Tabell 24. Storleken av regressionskonstanten r i tabellen reproducerar den föreslagna ordningen av den mesomera effekten på protonernas kemiska skift i Ref 4. Resonanseffekten är således större på 2-protonens skift än på 4-protonens i 3-substituerade tiofener, och på 3-protonens i 2-substituerade tiofener, vilken i sin tur är större än resonanseffekten på 5-protonen i samma typ av föreningar. Den mindre resonanseffekten på "meta"-protonerna avspeglas också i r-värdena, då den minsta resonanseffekten är den på 5-protonen i 3-substituerade tiofener. Förhållandena mellan de mesomera bidragen är följande:

$$\delta_5^3 : \delta_4^2 : \delta_4^3 : \delta_5^2 : \delta_3^2 : \delta_2^3 = 0,17 : 0,32 : 0,49 : 0,68 : 0,89 : 1$$

I Ref 4 funderade man över de relativa bidragen av de induktiva

effekterna på protonskiften i olika positioner, utan att komma till något tillfredsställande svar. Ur regressionssekvationerna, som nu erhållits, kan man se, att det är ett relativt betydande induktivt bidrag endast på "orto"-protonernas skift. För 4-protonen i 2-substituerade tiofener blir det induktiva bidraget av betydelse för substituenten med stora F-värden t ex CN och NO₂. Det lilla positiva värdet på f, som leder till skift mot högre fält för -I substituenten, kan emellertid inte förklaras.

I regressionsanalyserna har ingen korrektion för protonskift, som orsakats av substituenternas anisotropieffekter, medtagits då det är svårt att erhålla vederhäftiga uppskattningar av dylika effekter. De goda korrelationer som erhållits bör dock ej bli mindre värdefulla, genom att vi ej tagit hänsyn till anisotropieffekterna.

Protonernas resonanslägen i de substituerade fluortiofenerna kunde i nästan samtliga fall avgöras på ett otvetydigt sätt genom additiva beräkningar av protonernas kemiska skift.

För 2-fluor-5-substituerade tiofener erhöles goda, men ej helt linjära, samband mellan de beräknade och experimentella skiften för 3- och 4-protonerna. De experimentella skiften erhöles vid lägre fält än de beräknade för -I -M substituenten, medan man för -I +M substituenten erhöles ett gott samband mellan de beräknade och experimentellt funna skiften. Skillnaderna mellan de experimentella värdena för de båda skiften sammanfaller emellertid väl med skillnaderna mellan de beräknade värdena (Fig 15). Detta måste bero på en faktor (sannolikt genomgående konjugation), som ger ungefär samma avvikelse från additivitet för båda skiften.

Samma trend, som erhållits för de individuella protonskiften i föreningar av typ I, observerades även för 2- och 4-protonskiften i 5-substituerade 3-fluortiofener. En approximativt linjär relation mellan de små experimentella och beräknade skillnaderna för de två skiften erhöles, men den har ej lutningen 1, då området inom vilket de experimentella skillnaderna ligger är mindre än det för de beräknade.

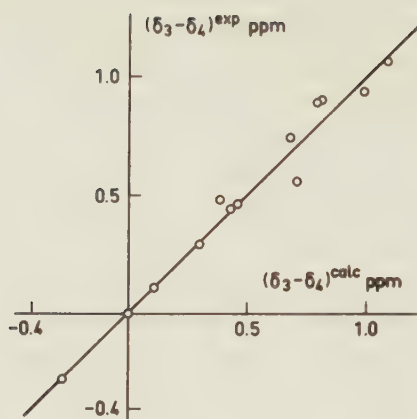


Fig 15. Den experimentella skillnaden $(\delta_3 - \delta_4)^{exp}$ i ppm mellan protonskiften i 5-substituerade 2-fluortiofener är avsatt mot den additivitetsberäknade skillnaden $(\delta_3 - \delta_4)^{ber}$.

I 4-substituerade 2-fluortiofener erhöles samma trend för 5-protonens skift, som för protonerna i de två andra serierna, medan 3-protonens skift väl motsvarar de beräknade. Området för de experimentella skillnaderna, $\delta_3^{II} - \delta_5^{II}$, är i detta fall större än området för de beräknade skillnaderna, men de experimentella och beräknade värdena av $\delta_3^{II} - \delta_5^{II}$ är även i detta fall nästan linjärt korrelerade.

En jämförelse mellan regressionskonstanterna r och f i Tabellerna 22 och 24 visar, att protonskiften i fluortiofenerna i alla positioner, utom 3-protonskiftet i II, är mer påverkade av resonanseffekter än protonskiften i monosubstituerade tiofener och att f konstanten är betydligt mer negativ i fluortiofenerna än i de monosubstituerade tiofenerna. Skälen för detta är dock ej klara. Som framgår av Tabell 22 korrelerar protonskiften i fluortiofenerna väl så bra med varandra som med substituentkonstanterna F och R , men förhållandena mellan regressionskonstanterna är av samma storlek som förhållandena mellan konstanterna r , vilket ännu en gång visar, att proton-

skiften huvudsakligen påverkas av substituenternas mesomera egenskaper.

Skillnaderna som finns mellan regressionskonstanterna för skiften i Tabellerna 22 och 24 visar att protonskiften i de substituerade fluortiofenerna vanligtvis ej exakt kan beräknas genom additiva beräkningar av substituenteffekter på skiften.

Man kan utan tvekan konstatera, att Swains och Luptons substituentkonstanter F och R har visat sig vara värdefulla för korrelationer av fluorskiften i olika aromatiska system, och även för korrelationer av protonskiften i tiofener och fluortiofener. Det är därför möjligt att denna behandling kan användas för korrelationer av kemiska skift i andra heterocykliska system, varvid man har möjlighet att erhålla information om den relativa betydelsen av induktiva och mesomera effekter. Det verkar också troligt att denna behandling kan användas för kemisk reaktivitet.

4. MASSPEKTRA AV SUBSTITUERADE FLUORTIOFENER

4.1 Inledning

Masspektra av de framställda fluortiofenerna upptogs huvudsakligen i syfte att studera fragmenteringar. För varje typ av substituent, med några undantag, fanns det minst tre isomerer tillgängliga: 2-fluor-4-, 2-fluor-5- och 3-fluor-5-isomererna. Dessutom syntetiserades flera 3-fluor-2-substituerade föreningar, vilka inkluderas som fjärde isomer i förekommande fall. Det var därför främst av intresse att se, om det fanns några väsentliga skillnader i fragmentering mellan de olika isomererna.

Åkesson och Gronowitz¹¹³ har undersökt 2- och 3-fluortiofen och fann, att de hade samma fragmenteringsmönster. Tendensen att avspalta fluor från molekylljonen var ringa i jämförelse med motsvarande halogenavspaltning i övriga monohalotiofener, medan fluorväte lättare avspaltades ur monofluortiofenerna än motsvarande halogenväte ur övriga monohalotiofener. Dessa förhållanden kan förklaras av den mycket starka C-F bindningen samt av fluoratomens stora affinitet till väte. Både C-X bindningens styrka och affiniteten till väte är avsevärt mindre för de övriga halogenerna. Man fann emellertid att cyklopropenylkatjonen och jonen $F-C\equiv S^+$ hade betydligt lägre intensitet i spektret av 3-fluortiofen, där de helt borde saknas såvida omlagringar ej förekom vid fragmenteringen.

För de substituerade fluortiofenerna kan man analogt förvänta att jonen $H-C\equiv S^+$ har lägre intensitet i de 2-fluor-5-substituerade föreningarna än i de övriga, eftersom denna typ av föreningar saknar väte i α -ställning. Likaså borde jonen $F-C\equiv S^+$ ha lägre intensitet i föreningarna med fluor i β -ställning.

Resultaten visar emellertid, att det inte föreligger något klart samband mellan intensiteterna för dessa joner och isomerernas strukturer, även om det stämmer bra för vissa typer av föreningar. Skillnaderna även i dessa fall är dock oftast så små, att man bör vara försiktig med att dra några slutsatser överhuvudtaget. Redan relativt små ändringar av jonströmmen under upptagningen kan ändra intensitetsfördelningen, vilket har visat sig vara fallet vid upptagning av spektra för flera olika föreningar. Intensitetsjämförelser kommer därför att göras endast mellan isomerer, vars spektra upptagits under konstant jonström.

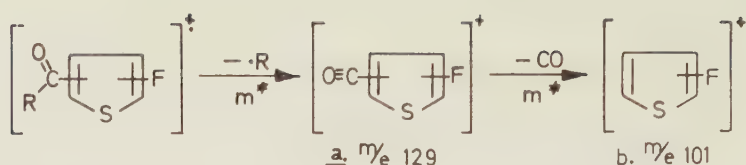
För att bestämma sammansättningen av vissa joner i några olika typer av föreningar, användes högupplösande masspektroskopi. Det var bl a av intresse att försöka utröna, vilken fragmenteringsväg som hade den största betydelsen, då flera fragment med samma m/e erhöles.

Ingå mekanismer för sönderfallen ges och de strukturer som anges för fragmenten skall endast betraktas som förslag.

4.2 Karboxylsyror, aldehyder, acetyl-föreningar och metylestrar.

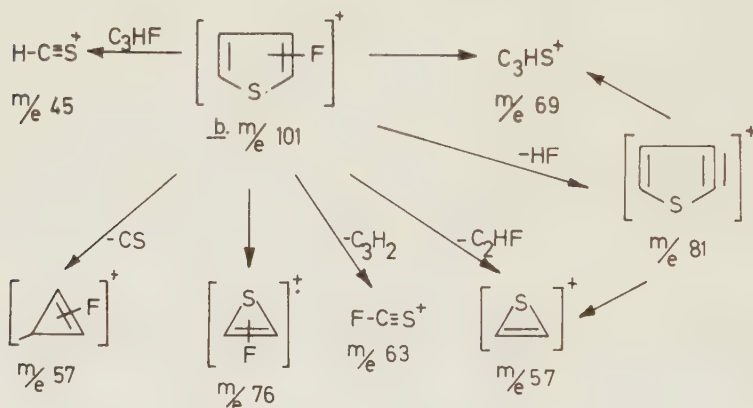
Masspektra av 2- och 3-tiofenkarboxylsyra, 2-tiofenaldehyd och 2-acetyltiofen har undersökts av Bowie et al.¹¹⁴ och masspektra av aromatiska metylestrar är väl studerade.¹¹⁵⁻¹¹⁷

Fluortiofener, som innehåller dessa substituent, fragmenterar på liknande sätt. Den gemensamma huvudfragmenteringen för dessa föreningar innebär primär avspaltning av $\cdot\text{OH}$, $\cdot\text{H}$, $\cdot\text{CH}_3$ och $\cdot\text{OCH}_3$ från molekyljonen i syrorna, aldehyderna, acetyl-föreningarna och estrarna respektive, under bildning av den mycket stabila acyliumjonen a, som därefter avspaltar CO under bildning av fluortienylkatjonen b. Båda dessa fragmenteringar ger metastabila joner.



R = H, CH₃, OH, OCH₃

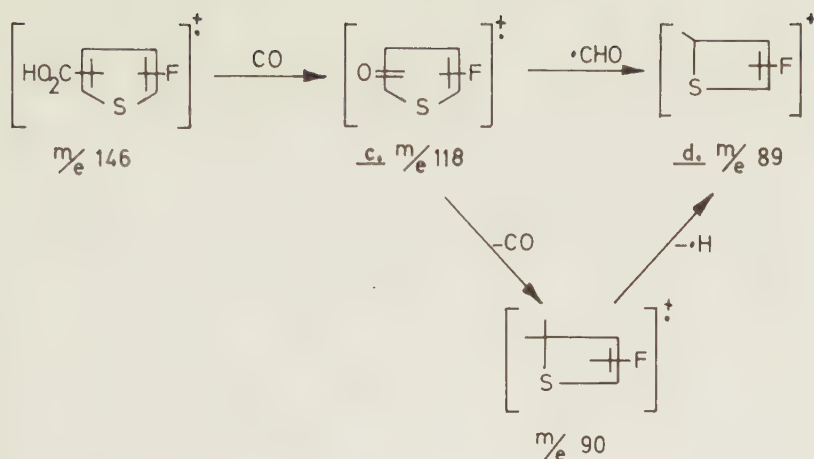
Fluortienylkatjonen ger vidare de lägre fragmenten enligt Schema 4.



Schema 4.

Syrorna kan även avspalta CO från molekylljonen under bildning av jon c, som vidare avspaltar CO och $\cdot\text{CHO}$, men denna fragmenteringsväg har liten betydelse. Jon d ger vidare samma mindre fragment som fluortienylkatjonen (jonen vid m/e 81 givetvis undantagen).

För några joner i spektret av 3-fluor-5-tiofenkarboxylsyra utfördes högupplösning (Tabell 25). Det är intressant att notera, att toppen vid m/e 69 endast har sammansättningen C_3HS^+ , vilket visar att avspaltning av svavel från fluortienylkatjonen under bildning av $\text{C}_4\text{H}_2\text{F}^+$ ej förekommer. Detta tycks vara det vanliga för substituerade fluortiofener, då den



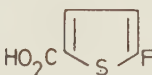
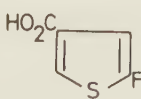
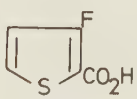
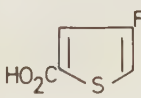
sistnämnda jonen erhållits endast i ett fall av de som undersökts, och även då med låg intensitet (5 % av den totala för $m/e \ 69$).

Tabell 25. Högupplösande masspektroskopi i spektret av 3-fluor-5-tiofenkarboxylsyra

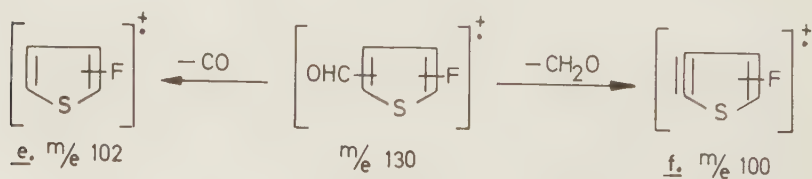
m/e	Sammansättning
31	$\begin{cases} \text{CF} \\ \text{CH}_3\text{O} \end{cases}$
63	CFS
69	C_3HS
81	C_4HS
82	$\text{C}_4\text{H}_2\text{S}$

De viktigaste jonerna i masspektra av fyra fluortiofenkarboxylsyror ges i Tabell 26. Den enda väsentliga skillnaden mellan isomererna är, att molekyljonen ger den största toppen i spektret av 2-fluor-4-tiofenkarboxylsyra, medan acyliumjonen ger den största toppen för de tre syrorna med karboxylgruppen i 2-ställning.

Tabell 26. Relativa intensiteter för några joner i spektra av
fyra fluortiofenkarboxylsyror

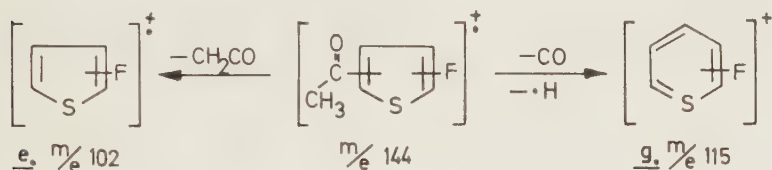
Förening	Jon; relativ intensitet i %				
	M ⁺ m/e 146	M-OH m/e 129	M-CO m/e 118	m/e 63	m/e 45
	88	100	2	9	17
	100	89	1	5	13
	75	100	5	5	84
	72	100	3	4	29

Fluortiofenaldehyderna kan även avspalta CO och CH₂O ur molekyljonen. Av dessa vägar är avspaltningen av CO mest betydande, men ändå ringa i jämförelse med huvudfragmenteringen.



I masspektra av de fyra undersökta aldehyderna har molekylljonen störst intensitet, men acyliumjonen har endast något mindre (85-95 %). I 2-tiofenaldehyd¹¹⁴ råder det motsatta förhållandet (relativa intensiteten för molekylljonen är 84 %).

I spektra av acetylflöreningarna förekommer en viss avspaltning av en ketenmolekyl ur molekylljonen, vilket leder till fluortiofenkatjonen e. Dessutom kan man observera en ännu obetydligare avspaltning av (CO + ·H) eller ·CHO ur molekylljonen, varvid fluortiopyryliumkatjonen g erhålles efter omlagring.



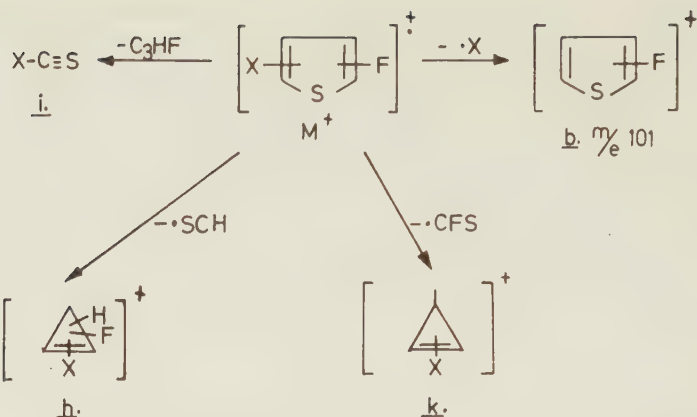
Den största toppen i spektra av samtliga fluoracetylflöreningar erhålles av acyliumjonen och den näst största av molekylljonen (relativ intensitet ca 50 %).

Även i spektra av de undersökta metylestrarna förekommer fluortiofenkatjonen och fluortiopyryliumjonen, fast med låga intensiteter. Spektra av estrarna domineras av acyliumjonen och den näst största jonen är även här molekylljonen.

4.3 Klor-, brom- och jodflöreningar

Masspektra av de fyra difluortiofenerna har tidigare undersökts av Åkesson och Gronowitz¹¹³ och i samma arbete behandlades även spektra av en stor mängd andra halotiofener.

Fragmenteringen av halogensubstituerade fluortiofener framgår av Schema 5. Den mest framträdande fragmenteringen för samtliga är avspaltningen av X från molekylljonen, vilket sker lättare ju tyngre halogenen är, dvs ju svagare C-X bindningen är. För jod- och bromsubstituerade fluortiofener finner man således obetydliga fragmenteringar till jonerna h, i och k, vilka är något mer framträdande för klorflöreningarna. Den största



X = Br, Cl, I

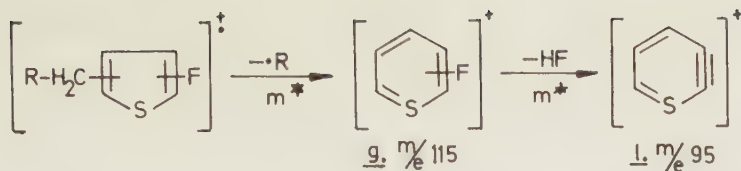
Schema 5.

toppen i spektra av samtliga halogensubstituerade föreningar är den som erhålles av molekylijonen, och andra stora toppar kommer vid m/e 101 ($[\text{M-X}]^+$) och m/e 57.

4.4 Alkylföreningar

Förutom de tre isomera fluormetyltiofenerna undersöktes även 2-fluor-5-etyl-, 2-fluor-5-n-propyl-, 2-fluor-5-n-butyl- och 2-fluor-5-t-butyltiofen. Samtliga dessa föreningar uppvisar liknande fragmenteringsmönster, som motsvarande ofluorerade alkyltiofeners.^{118,119} Fluoralkyltiofenerna med rak kolkedja har samtliga tiopyryliumjonen som största topp och därefter kommer molekylijonen, som minskar i intensitet ju längre kolkedjan blir.

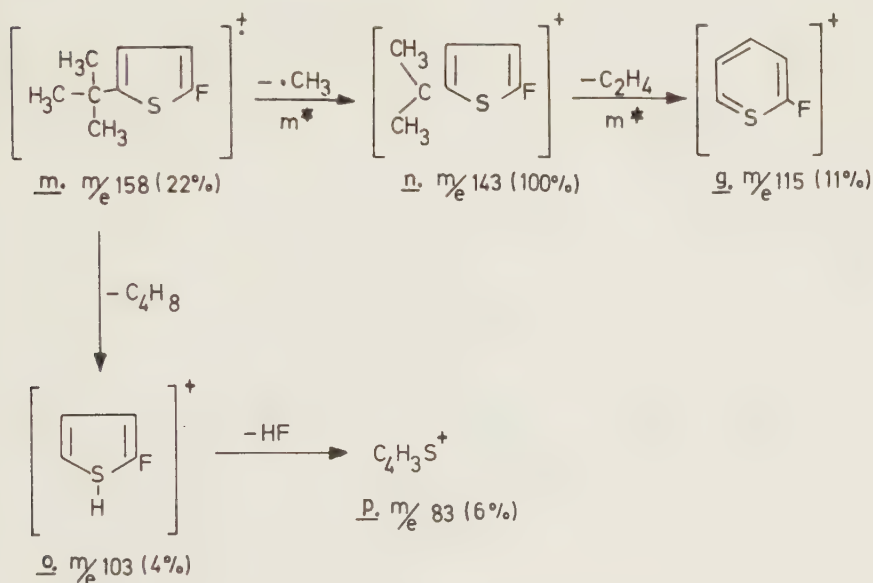
Vidare fragmentering av tiopyryliumjonen ger de vanliga fragmenten vid m/e 45, m/e 57, m/e 63 och m/e 69.



R = H i 2-fluor-4- och 3-fluor-5-substituerade föreningar

R = H, CH₃, C₂H₅ och C₃H₇ i 2-fluor-5-substituerade föreningar

Fragmenteringen av 2-fluor-5-t-butylytiofen framgår av Schema 6, där även intensiteterna på jonerna anges. Av frag-



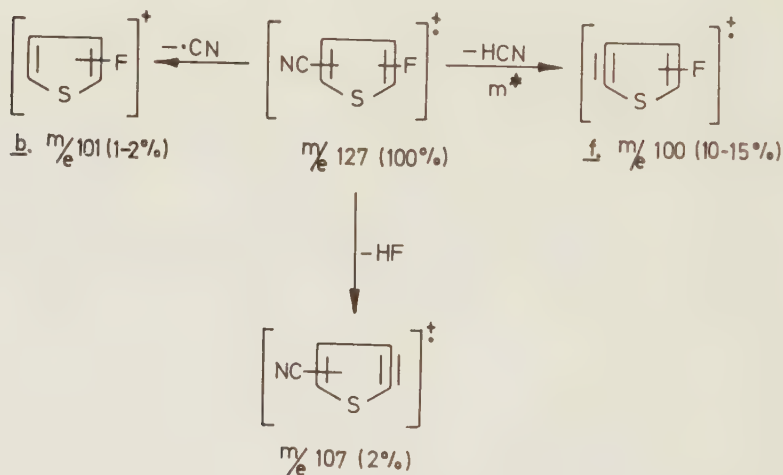
Schema 6.

menteringsvägarna har $\underline{\text{m}} \rightarrow \underline{\text{n}} \rightarrow \underline{\text{g}}$ störst betydelse. Man kan notera, att relativa intensiteten för jon $\underline{\text{o}}$ endast är 4 %, medan relativa intensiteten för motsvarande jon (m/e 85) i spektra

av monoalkylföreningar med tertiärt kol närmast ringen brukar ligga mellan 10 och 15 %.¹¹⁸

4.5 Cyanoföreningar

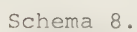
Den enda primära fragmentering av betydelse för de tre fluorerade cyanotiofenerna är avspaltningen av HCN från molekylljonen, som för alla tre föreningarna ger den största toppen. För benzonitril¹²⁰ har samma förhållande observerats. Viss avspaltning av $\cdot\text{CN}$ och HF från molekylljonen förekommer, men är av ringa betydelse (Schema 7).



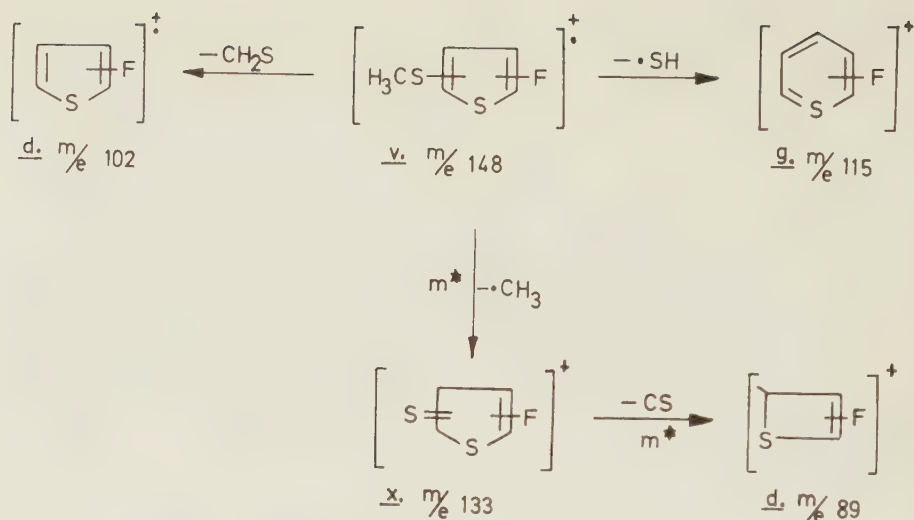
Schema 7.

4.6 Metoxi- och metyltioföreningar

Den enda metoxifluortiofen, som framställdes var 2-fluor-5-metoxitiofen, vars sönderfall visas i Schema 8. Molekylljonen ger den största toppen, men jon s har nästan lika stor intensitet (97 %). Andra stora toppar erhålles vid m/e 89, m/e 73 och m/e 63. För att med säkerhet bestämma, om frag-



Fragmenteringen av de tre isomera fluormetylvltiotiofenerna ges i Schema 9. Söderfallet liknar i huvudsak det, som erhållits för 2-fluor-5-metoxitiofen, men några skillnader finns. I metylvltioföreningarna förekommer en icke oväsentlig avspaltning av $\cdot\text{SH}$ ur molekylljonen, varvid den tidigare nämnda fluor-tiopyryliumjonen, g, erhålles efter omlagring. Denna avspalt-



Schema 9.

ning av $\cdot\text{SH}$ har även observerats i spektret av tioanisol.¹²² Motsvarande avspaltning av $\cdot\text{OH}$ ur 2-fluor-5-metoxitiofen och anisol förekommer ej. I fluormetyltiotiofenerna förekommer även en viss avspaltning av tioformaldehyd ur molekylljonen, varvid fluortiofenkatjonen, d, bildas. Motsvarande avspaltning av formaldehyd ur 2-fluor-5-metoxitiofen kan ej upptäckas. I spektra av fluormetyltiotiofenerna ger molekylljonen upphov till den största toppen och andra stora toppar erhålles vid m/e 133, m/e 115 och m/e 89.

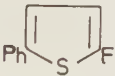
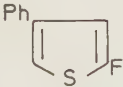
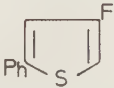
Högupplösning av toppen vid m/e 89 visade, att den bestod av två olika fragment, av vilka det med sammansättningen $\text{C}_3\text{H}_2\text{FS}^+(\text{M}-\text{CH}_3-\text{CS})$ dominerade stort (99 % av toppens totala intensitet). Detta fragment motsvarar $\text{C}_3\text{H}_2\text{FO}^+(\text{M}-\text{CH}_3-\text{CO})$ med m/e 73 i 2-fluor-5-metoxitiofen. Det andra fragmentet i m/e 89 toppen hade sammansättningen C_3HS_2^+ .

4.7 Fenylföreningar

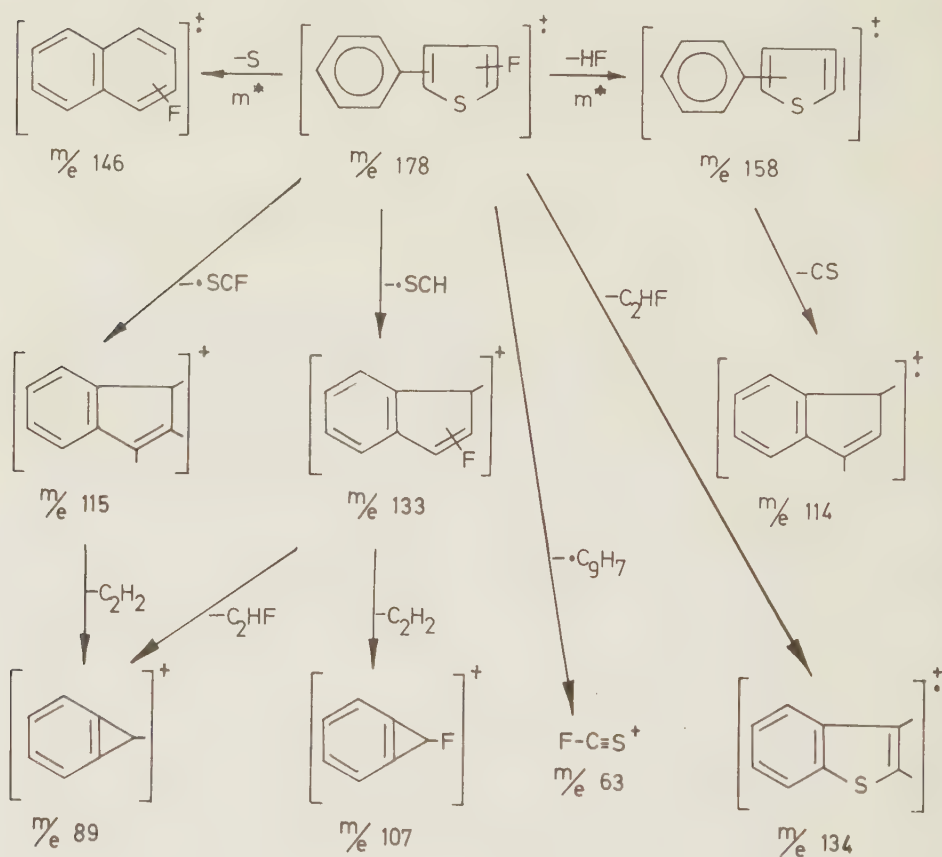
Masspektra av 2- och 3-fenyltiofen har undersökts av Meyerson och Fields,¹²³ som inte oväntat funnit att tiofenringen är mer reaktiv än bensenringen. Skillnaderna mellan de två föreningarna var små, men C_3H_3 syntes avspaltas lättare ur 2-fenyltiofen, som innehåller denna grupp "intakt" i tiofenringen. 2-Fenyltiofen har även undersökts av Bowie et al.¹¹⁴, varvid man utfört högupplösning av flera joner, och givit strukturförslag för dessa.

De tre isomera fluorfenyltiofenernas masspektra visar, att deras fragmenteringsmönster liknar det, som tidigare

Tabell 27. Relativa intensiteter för några viktigare fragment i fluorfenyltiofenerna

Förening	Jon; relativ intensitet i %				
	M^+	M-S	M-SCH	M-SCF	
	m/e 178	m/e 146	m/e 133	m/e 115	m/e 63
	90	43	53	55	100
	100	24	44	33	59
	100	16	57	18	33

erhållits för de ofluorerade substanserna. De viktigaste fragmenteringarna framgår av Schema 10. Även om fragmenteringsmönstret är lika för alla tre föreningarna, förekommer stora intensitetsskillnader mellan flera av de viktigare fragmenten (Tabell 27). Man kan lägga märke till att jonen $\text{F-C}\equiv\text{S}^+$ (m/e 63) har mycket högre intensitet i föreningarna med fluor i 2-ställning än i 3-fluor-5-fenyltiofen, och att samma förhållande råder för jonen vid m/e 115 (M-CFS).



Schema 10.

2.8 Aldoximer

De tre undersökta fluortiofenaldoximerna avspaltar primärt ett stort antal fragment (Schema 11), vilket är i överensstämmelse med observationerna från tidigare studier av aromatiska oximers fragmentering.^{124,125}

I alla tre föreningarna ger molekylljonen den största toppen och andra framträdande toppar erhålles vid m/e 128, m/e 127, m/e 102, m/e 101 och m/e 57. Inga större intensitetsskillnader mellan topparna i de olika isomererna förekom.

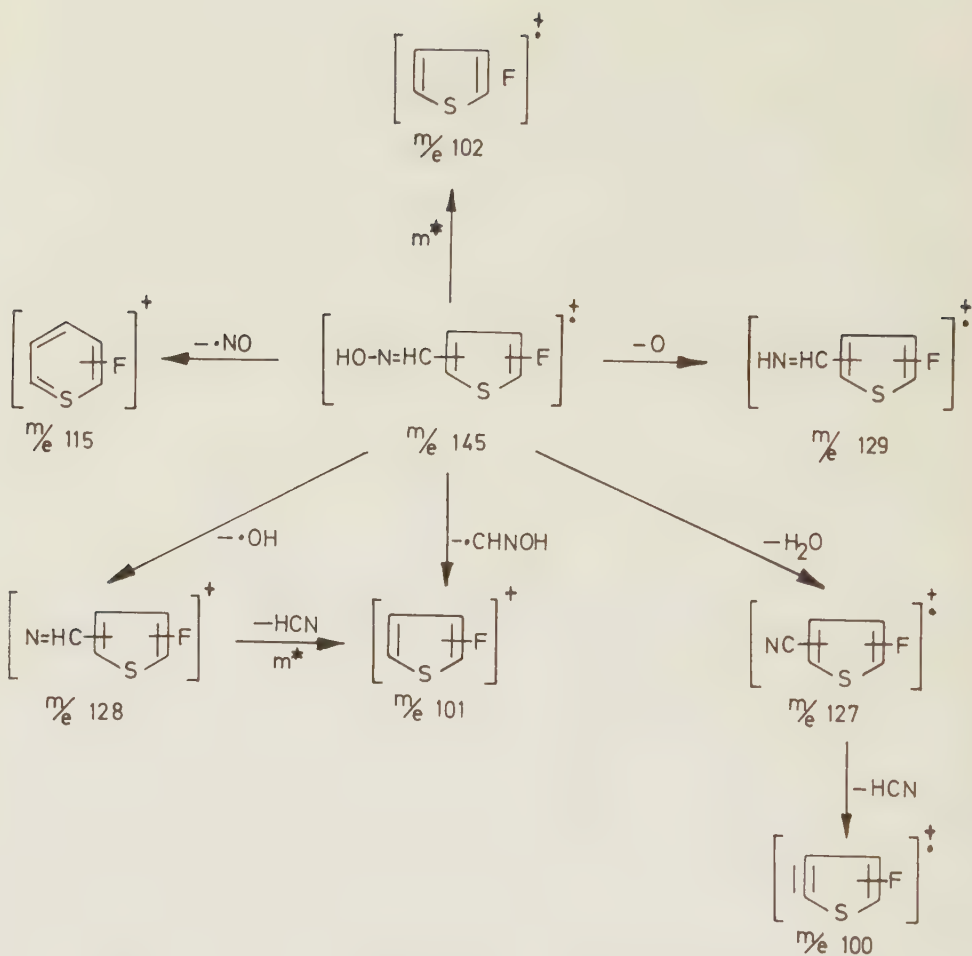
I spektret av 2-fluor-5-tiofenaldoxim utfördes högupplösning av ett antal toppar (Tabell 28). Sammansättningen för jonen

Tabell 28. Högupplösande masspektroskopi i spektret av 2-fluor-5-tiofenaldoxim

m/e	Sammansättning	Int förh
63	CFS	15
	C_4HN	1
	C_5H_3	0,3
69	C_3HS	
102	C_4H_3FS	

vid m/e 102 motsvarar den för fluortiofenkatjonen och övergången direkt från molekylljonen bekräftas genom förekomsten av en metastabil jon. Det är högst troligt att OH-vätet på substituenten överföres till ringen under fragmenteringen, vilket har visat sig vara fallet vid fragmenteringen av 1-fenyl-4-pyrazolaldoxim.¹²⁵

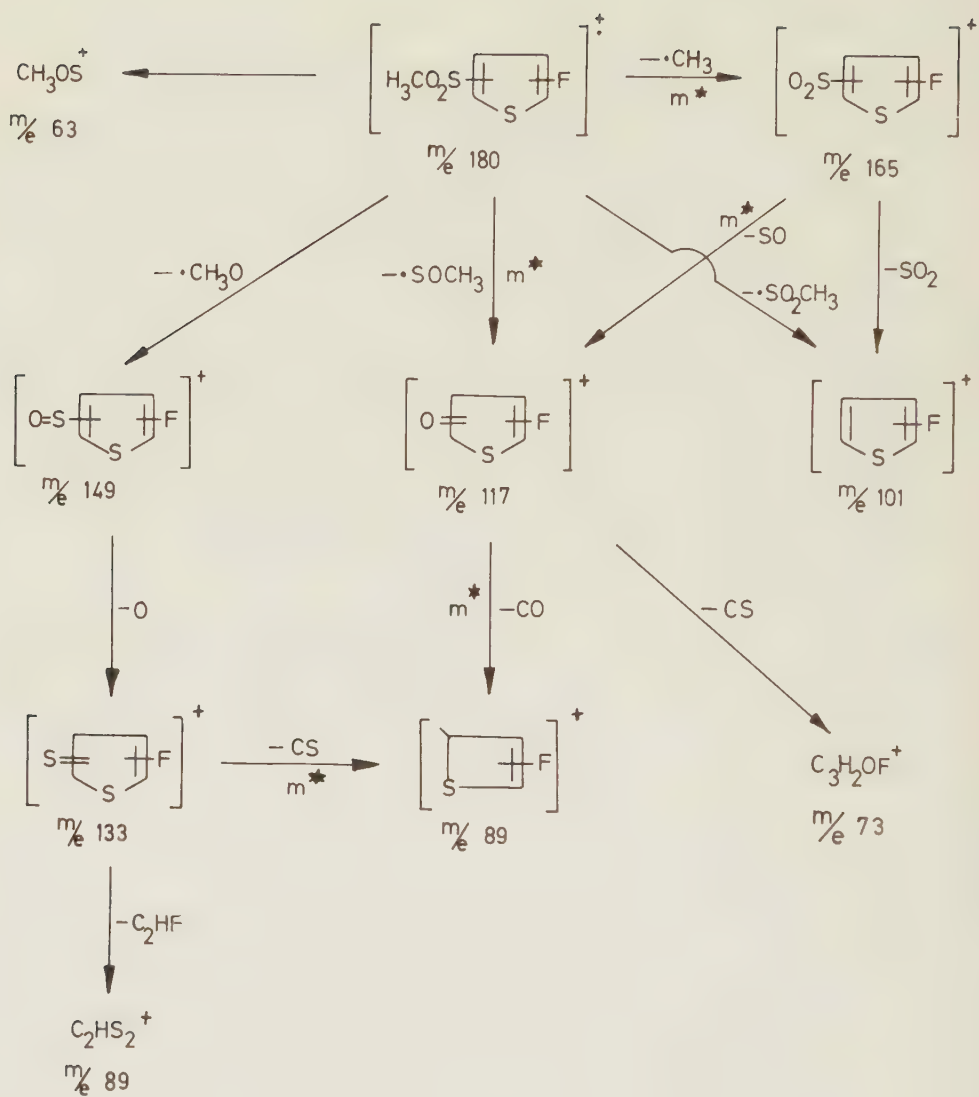
Man kan även observera att toppen vid m/e 69 endast har sammansättningen C_3HS^+ , vilket åter visar vilken ringa betydelse avspaltningen av $\cdot SH$ och S har ur fluortiofenkatjonen respektive fluortienylkatjonen.



Schema 11.

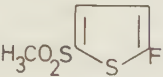
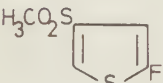
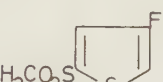
4.9 Metylsulfonylföreningar

Fragmenteringsmönstret för de tre isomera sulfonerna ges i Schema 12. Även om fragmenteringsmönstret är lika för de tre föreningarna, föreligger stora skillnader i intensiteter mellan flera av de viktigare fragmenten i de olika isomererna (Tabell 29). Den största toppen kommer emellertid vid m/e 57 för samtliga. De viktigaste primära fragmenteringarna från molekylijoner är avspaltning av $\cdot\text{CH}_3$, $\cdot\text{SOCH}_3$ och troligen även $\cdot\text{SO}_2\text{CH}_3$. De två förstnämnda fragmenteringarna sker under bildning av metastabila joner. För några joner i spektret i 2-fluor-5-metylsulfonyltiofen bestämdes sammansättningen genom högupplösning (Tabell 30). Jonen vid m/e 69 har även här enbart sammansättningen C_3HS^+ . Vidare kan man notera att jonen vid m/e 73 endast har sammansättningen $\text{C}_3\text{H}_2\text{OF}^+$, utan spår av det andra tänkbara fragmentet C_2HOS^+ .



Schema 12.

Tabell 29. Relativa intensiteter för några fragment i fluor-metylsulfonyltiofenerna

Förening	Jon; relativ intensitet i %				
	M ⁺ m/e 180	M-CH ₃ m/e 165	M-SOCH ₃ m/e 117	m/e 101	m/e 63
	33	35	62	16	26
	74	60	51	58	18
	54	39	90	21	17

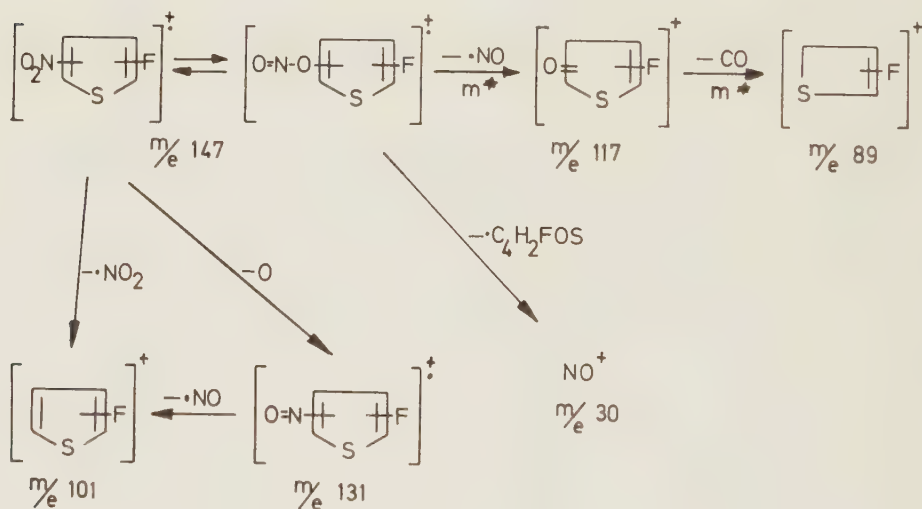
Tabell 30. Högupplösande masspektroskopi i spektret av 2-fluor-5-metylsulfonyltiofen

m/e	Sammanställning	Rel int
57	C ₃ H ₂ F	10
	C ₂ HS	1
63	CFS	3
	CH ₃ OS	1
69	C ₃ HS	
73	C ₃ H ₂ OF	
89	C ₃ H ₂ SF	20
	C ₂ HS ₂	1

4.10 Nitroföreningar

De tre strukturbestämda nitroföreningarna, 2-fluor-5-, 3-fluor-2- och 3-fluor-5-nitrotiofen fragmenterar på samma sätt (Schema 13). Den största toppen kommer vid m/e 57 och den näst största är molekylljonen. Alla för aromatiska nitroföreningar karakteristiska fragmenteringar förekommer, dvs avspaltning av O, NO och NO_2 från molekylljonen.¹²⁶ Av dessa har avspaltningen av syre minst betydelse.

Vid nitrering av 2-fluortiofen antogs på grundval av masspektra och gaskromatografi, att även de två β -isomererna erhöles i liten mängd. Spektra av dessa är mycket lika de tre övriga med m/e 57 som största topp och molekylljonen som näst största.



Schema 13.

5. EXPERIMENTELL DEL

5.1 Experimentella data

Utrustningen i samband med gaskromatografi (=CK) ges i Tabell 31.

Några proton NMR-spektra upptogs med en Varian A-60 spektrometer. Kemiska skiften anges som δ -värden relativt tetrametylsilan som intern standard.

¹⁹F NMR-spektra och de flesta protonspektra upptogs med en Varian Associates HA-60 spektrometer vid 56,444 MHz. Alla spektra kördes med frekvenssvep. Låssignalen för intern stabilisering erhöles från TMS (ca 5 viktsprocent) för protonspektra och från hexafluorbensen (ca 10 viktsprocent) för fluorspektra. Låsfrekvensen erhöles i båda fallen från en Muirhead D-890-A oscillator. Linjernas frekvens i spektret bestämdes genom att ta tidsmedelvärdet av svepfrekvensen och låsfrekvensen på en Hewlett-Packard frekvensräknare modell 3734 A. Vid dessa mätningar sveptes svepfrekvensen till exakt resonans för toppen ifråga för bägge svepriktningarna, varefter medelvärdet togs. Osäkerheten i frekvenserna för väl upplösta linjer är som mest $\pm 0,03$ Hz, om inget annat angives.

IR-spektra upptogs med en Perkin-Elmer 257 Grating Infra Red Spectrophotometer.

Masspektra upptogs med en LKB 9000 masspektrometer. Elektronstrålens energi var i samtliga fall 70 eV. Fasta substanser infördes genom direktinsläpp och flytande genom gaskromatograf. Den största toppen i spektret sättes till 100 % och de andra anges relativt denna topp. Intensiteter mindre än ca 5 % medtages ej, såvida de ej är av speciellt intresse.

Tabell 31. Experimentella data i samband med gaskromatografi

Kolonn- beteckning	Kolonn- dimensioner	Flytande fas	Typ av Chromosorb	Gas- kromatograf
A	2 m x 1/8"	20 % Apiezon L	Chrom P (60 - 80 mesh)	P-E F 11 ^a
B	2,7 m x 3/8"	20 % Apiezon M grease	Chrom A (45 - 60 mesh)	P-E F 21
C	2,7 m x 3/8"	20 % Carbowax 20 M	Chrom A (45 - 60 mesh)	P-E F 21
D	20" x 3/8"	30 % SE 30	Chrom P (45 - 60 mesh)	A 700 ^b
E	2,5 m x 1/8"	3 % OV 17	Chrom Q (80 - 100 mesh)	P-E 900
F	2 m x 1/8"	8 % BDS	Chrom W (80 - 100 mesh)	P-E F 11
G	2,7 m x 3/8"	20 % BDS	Chrom A (45 - 60 mesh)	P-E F 21
H	2 m x 1/8"	10 % Apiezon L	Chrom P (80 - 100 mesh)	P-E 880
I	2,7 m x 3/8"	20 % Carbowax 20 M	Chrom A (45 - 60 mesh)	P-E F 21
J	+ 1,8 m x 3/8"	20 % BDS	Chrom A (45 - 60 mesh)	P-E F 21
K	2 m x 1/8"	10 % BDS	Chrom W (60 - 80 mesh)	P-E 900
L	1,8 m x 3/8"	20 % Apiezon M grease	Chrom A (45 - 60 mesh)	P-E F 21
M	5 m x 1/4"	5 % NPG Sebacate	Chrom W (80 - 100 mesh)	LKB A 9000
N	2 m x 1/8"	15 % Carbowax 1500	Chrom W (60 - 80 mesh)	P-E F 11
O	2,7 m x 3/8"	20 % Polyetylenlykoll	Chrom A (45 - 60 mesh)	P-E F 21
	2,7 m x 3/8"	20 % Apiezon M grease	Chrom A (45 - 60 mesh)	P-E F 21
	+ 1,8 m x 3/8"	20 % SE 52	Chrom A (45 - 60 mesh)	P-E F 21

^a Med P-E avses Perkin-Elmer.

^b Med A avses Aerograph.

Högupplösande masspektroskopi utfördes i Oslo med en MS 902 AEI spektrometer, elektronenergi 70 eV och upplösning på ca 75 ppm.

Smältpunkterna för fasta substanser bestämdes med ett Kofler smältpunktsmikroskop och är okorrigerade.

Elementaranalyser av alla fluorhaltiga föreningar utfördes vid Ilse Beetz, Mikroanalytisches Laboratorium, Kronach. Övriga föreningar analyserades vid Analytiska avdelningen, Kemicentrum, Lunds Universitet.

Det var ej möjligt att erhålla korrekta analysvärden för 2-, 3- och polyfluortiofenerna och även vissa andra värden är av mindre god kvalitet. Det är emellertid väl känt, att det kan vara svårt att erhålla korrekta värden för flyktiga fluorerade föreningar.¹²⁷

5.2 Metod A

Metallering och reaktion med perklorylfluorid utfördes i 0,1 - 1,0 mol skala. Den detaljerade proceduren illustreras nedan för 5-etyl-2-fluortiofen.

5-Etyl-2-fluortiofen. En 1-liters planhalskolv, försedd med omrörare, termometer, kvävgasinsläpp, inledningsrör för perklorylfluorid samt återloppskylare med torkrör, sveptes med torr syrefri kvävgas under 30 min, varefter 400 ml 0,95-N eterlösning av etyllitium nedfördes i kolven. 37,0 g (0,33 mol) 2-etyltiofen¹²⁸ i 100 ml torr eter tillsattes med sådan hastighet att etern kokade sakta. När allt var tillsatt, återloppskokades blandningen under 30 min, varefter den kylades till -15°C och perklorylfluorid inleddes i ganska sakta ström, varvid blandningen hela tiden hölls vid ca -15°C . När ca 20 % överskott av perklorylfluorid hade inbubblats, avlägsnades köldbudet och kvävgas inbubblades under 60 min för att avlägsna överskott av perklorylfluorid. Reaktionsblandningen hällades sedan ut i mättad sodalösning, den organiska fasen separerades och tvättades en gång med sodalösning. Den största delen av etern destillerades av, varefter återstoden vattenångdestillerades. Destillatet extraherades med eter och torkades över torr

magnesiumsulfat. Vid destillation erhöjls 25,0 g produkt, kp 65-69°C/85 mm Hg. Analytisk GK (kolonn A) vid 110°C visade att produkten innehöll 94 % 5-etyl-2-fluortiofen (ret tid (=rt): 7,6 min) och 6 % 2-etyltiofen (rt: 8,7 min). Preparativ GK (kolonn B) vid 90°C gav ren 5-etyl-2-fluortiofen, $n_D^{20} = 1,4769$. MS (m/e, %): 130, 34; 115, 100; 95, 14; 71, 12; 69, 16; 65, 6; 63, 20; 57, 14; 51, 11; 45, 28; 39, 18; 31, 7; 27, 14; 15, 18.

2-Fluortiofen. Ur 70 g (0,85 mol) tiofen erhöjls 37 g produkt, kp 65-80°C. Analytisk GK (kolonn A) vid 60°C visade att den innehöll 86 % 2-fluortiofen (rt: 6,9 min) och 14 % tiofen (rt: 8,2 min). Preparativ GK (kolonn B) vid 60°C gav ren 2-fluortiofen, kp 76°C/760 mm Hg. MS se Ref 113.

2-Fluor-5-metyltiofen. Ur 39,2 g (0,40 mol) 2-metyltiofen¹²⁸ erhöjls 27,5 g produkt, kp 102-108°C. Analytisk GK (kolonn A) vid 90°C visade att den innehöll 89 % 2-fluor-5-metyltiofen (rt: 6,9 min) och 11 % 2-metyltiofen (rt: 8,2 min). Preparativ GK (kolonn B) vid 90°C gav ren 2-fluor-5-metyltiofen, $n_D^{20} = 1,4784$. MS (m/e, %): 116, 66; 115, 100; 97, 7; 95, 11; 83, 6; 71, 10; 69, 14; 63, 14; 57, 16; 51, 13; 50, 9; 45, 20; 39, 9; 31, 8; 27, 9.

2-Fluor-5-n-propyltiofen. Ur 31,5 g (0,25 mol) 2-n-propyltiofen¹²⁸ erhöjls 22,0 g produkt, kp 74-76°C/70 mm Hg. Analytisk GK (kolonn A) vid 130°C visade att produkten innehöll 90 % 2-fluor-5-n-propyltiofen (rt: 7,6 min) och 10 % 2-n-propyltiofen (rt: 8,8 min). Preparativ GK (kolonn B) vid 130°C gav ren 2-fluor-5-n-propyltiofen, $n_D^{20} = 1,4759$. MS (m/e, %): 144, 24; 115, 100; 95, 4; 71, 6; 69, 3; 63, 5; 57, 4; 45, 9; 39, 5; 27, 4.

2-Fluor-5-n-butyltiofen. Ur 19,1 g (0,136 mol) 2-n-butyltiofen¹²⁹ erhöjls 12,5 g produkt, kp 66-68°C/17 mm Hg. Analytisk GK (kolonn A) vid 160°C visade att den innehöll 94 % 2-fluor-5-n-butyltiofen (rt: 6,1 min) och 6 % 2-n-butyltiofen (rt: 7,1 min). Preparativ GK (kolonn B) vid 160°C gav ren 2-fluor-5-n-butyltiofen, $n_D^{20} = 1,4752$. MS (m/e, %): 158, 17; 128, 3; 115, 100; 95, 10; 71, 9; 69, 9; 63, 11; 57, 9; 51, 8; 45, 18; 39, 19; 29, 11; 27, 28.

2-Fluor-5-t-butyltiofen. Ur 21,0 g (0,15 mol) 2-t-butyltiofen¹³⁰ erhöjls 15,5 g produkt, kp 66-68°C/40 mm Hg. Analytisk GK (kolonn C) vid 120°C visade att den innehöll 75 % 2-fluor-5-t-butyltiofen (rt: 18 min) och 25 % 2-t-butyltiofen (rt: 23 min). Preparativ GK (kolonn C) vid 120°C gav ren 2-fluor-5-t-butyltiofen, $n_D^{20} = 1,4725$. MS (m/e, %): 158, 22; 143, 100; 115, 11; 109, 6; 103, 4; 95, 1; 83, 6; 69, 3; 63, 4; 57, 4; 45, 5; 39, 6.

2-Fluor-5-metoxitiofen. Ur 34,2 g (0,30 mol) 2-metoxitiofen¹³¹ erhöjls 14,5 g produkt, kp 62-64°C/45 mm Hg. Analytisk GK (kolonn D) vid 145°C visade att den innehöll 93 % 2-fluor-5-metoxitiofen (rt: 13 min) och 7 % 2-metoxitiofen (rt: 16 min). Preparativ GK (kolonn D) vid 145°C gav ren 2-fluor-5-metoxitiofen, $n_D^{20} = 1,4838$. MS (m/e, %): 132, 100; 117, 98; 89, 53; 73, 67; 69, 21; 63, 69; 57, 26; 56, 6; 53, 7; 45, 23; 43, 6; 31, 18; 26, 8; 15, 28.

5-Fenyl-2-fluortiofen. Ur 32,0 g (0,20 mol) 2-fenyltiofen¹³² erhöjls 21,4 g kristallin produkt, smp 51-55°C, efter evaporer-
ring av etern. Analytisk GK (kolonn E) vid 130°C visade att
produkten innehöll 92 % 2-fluor-5-fenyltiofen (rt: 2,3 min)
och 8 % 2-fenyltiofen (rt: 3,2 min). Omkristallisation ur
etanol gav ren 2-fluor-5-fenyltiofen, smp 56-57°C. MS (m/e, %):
178, 90; 158, 20; 146, 43; 134, 26; 133, 53; 121, 5; 115, 55;
114, 22; 102, 9; 89, 43; 69, 35; 63, 100; 62, 36; 57, 30;
51, 50; 50, 39; 45, 34; 39, 34.

5.3 Metod B

Proceduren är densamma som för metod A, utom att halogen-
metallutbytet och reaktionen med perklorylfluorid utfördes vid
ca -40°C.

3-Fluortiofen. 127 g (0,78 mol) 3-bromtiofen¹³³ gav 30 g pro-
dukt, kp 80-83°C. Analytisk GK (kolonn N) vid 70°C visade att
den innehöll 77 % 3-fluortiofen (rt: 31 min) och 23 % tiofen
(rt: 23 min). Preparativ GK med samma kolonn och temp gav ren
3-fluortiofen, kp 87°C. MS se Ref 113.

3-Brom-2-fluortiofen. Ur 60,3 g (0,25 mol) 2,3-dibromtiofen¹³⁴ erhöjls 30,0 g produkt, kp 84-86°C/90 mm Hg. Analytisk GK (kolonn A) visade att produkten innehöll 95 % 3-brom-2-fluortiofen och 5 % 3-bromtiofen. Preparativ GK (kolonn B) gav ren 3-brom-2-fluortiofen. MS (m/e, %): 182, 100; 180, 87; 137, 3; 135, 3; 125, 1; 123, 1; 119, 3; 117, 3; 101, 68; 81, 6; 79, 3; 69, 15; 63, 7; 57, 62; 56, 8; 45, 36; 38, 7; 37, 9; 31, 15.

4-Brom-2-fluortiofen. Ur 120 g (0,5 mol) 2,4-dibromtiofen¹³⁵ erhöjls 58 g produkt, kp 55-56°C/34 mm Hg. Analytisk GK (kolonn D) vid 155°C visade att den bestod av 95 % 4-brom-2-fluortiofen (rt: 16 min) och 5 % 3-bromtiofen (rt: 21 min). Preparativ GK (kolonn D) vid 155°C gav ren 4-brom-2-fluortiofen, $n_D^{20} = 1,5463$. MS (m/e, %): 182, 100; 180, 97; 137, 3; 135, 3; 125, 1; 123, 1; 119, 6; 117, 6; 101, 83; 81, 8; 79, 3; 69, 20; 63, 14; 57, 91; 56, 8; 45, 19; 38, 11; 37, 12; 31, 15.

4-Brom-3-fluortiofen. 60,0 g (0.25 mol) 3,4-dibromtiofen¹³⁶ gav 24 g produkt, kp 63-64°C/24 mm Hg. Analytisk GK (kolonn A) visade att den innehöll ca 90 % 4-brom-3-fluortiofen och ca 10 % 3-bromtiofen. Preparativ GK (kolonn B) gav ren 4-brom-3-fluortiofen.

5-Brom-2-fluortiofen. Ur 120 g (0,5 mol) 2,5-dibromtiofen¹³⁷ erhöjls 45,5 g produkt, kp 67°C/73 mm Hg. Analytisk GK (kolonn F) vid 100°C visade att den innehöll 96 % 5-brom-2-fluortiofen (rt: 2,0 min) och 4 % 2-bromtiofen (rt: 3,6 min). Preparativ GK (kolonn G) vid 105°C gav ren 5-brom-2-fluortiofen, $n_D^{20} = 1,5396$. Substansen framställdes även genom elektrofil substitution i 2-fluortiofen. Se under 5.4 Metod C. MS (m/e, %): 182, 100; 180, 95; 137, 2; 135, 2; 125, 2; 123, 2; 119, 8; 117, 9; 101, 79; 81, 9; 79, 3; 69, 21; 63, 12; 57, 93; 56, 7; 45, 16; 44, 6; 38, 10; 37, 11; 31, 16.

2,3-Difluortiofen. Ur 36,2 g (0,2 mol) av en blandning av 95 % 3-brom-2-fluortiofen och 5 % 3-bromtiofen erhöjls 12,3 g produkt, kp 74-83°C. Analytisk GK (kolonn D) vid 65°C visade att den innehöll 7 % 2-fluortiofen (rt: 33 min) och 93 % 2,3-difluortiofen (rt: 37 min). Preparativ GK med samma kolonn och temp gav ren 2,3-difluortiofen, $n_D^{20} = 1,4538$. MS se Ref 113.

2,4-Difluortiofen. 20,0 g (0,11 mol) av en blandning av 95 % 4-brom-2-fluortiofen och 5 % 3-bromtiofen gav 7,5 g produkt, kp 77-84°C. Analytisk GK (kolonn O) vid 60°C visade att produkten innehöll tre komponenter med relativa ytorna 12:80:8 och med retentionstiderna 10 min, 13 min och 16 min respektive. Genom jämförelse med autentiska föreningar identifierades de två mindre komponenterna som 2- och 3-fluortiofen i nämnd ordning. Preparativ GK av komponenten med rt 13 min gav ren 2,4-difluortiofen. MS se Ref 113.

3,4-Difluortiofen. Ur 20,0 g (0,11 mol) av en blandning av 90 % 3-brom-4-fluortiofen och 10 % 3-bromtiofen erhöles 5,3 g produkt, kp 88-90°C. Analytisk GK (kolonn A) vid 60°C visade att den innehöll 5 % 3-fluortiofen (rt: 5,5 min) och 95 % 3,4-difluortiofen (rt: 8,4 min). Preparativ GK (kolonn B) vid 70°C gav ren 3,4-difluortiofen, $n_D^{20} = 1,4672$. MS se Ref 113.

2,5-Difluortiofen. Till 36,0 g (0,15 mol) 2,5-dibromtiofen¹³⁷ i 75 ml torr eter, som kylts till -10°C, sattes 350 ml 0,94-N etyllitium, varefter perklorylfluorid inbubblades. Destillation gav 5,0 g produkt, kp 65-73°C. Analytisk GK (kolonn A) vid 60°C visade att den innehöll 80 % 2,5-difluortiofen (rt: 4,3 min) och 20 % 2-fluortiofen (rt: 6,0 min). Preparativ GK (kolonn B) vid 70°C gav ren 2,5-difluortiofen, $n_D^{20} = 1,4420$. MS se Ref 113.

3-Brom-2,5-difluortiofen. Till 80,0 g (0,25 mol) 2,3,5-tribromtiofen¹³⁸ i 100 ml torr eter, som kylts till -15°C, sattes 600 ml 0,94-N etyllitium. Efter 45 min inbubblades perklorylfluorid, varefter reaktionsblandningen upparbetades på vanligt sätt. Destillation gav 14,3 g produkt, kp 60°C/62 mm Hg, och 5,5 g med kp 75°C/13 mm Hg. Analytisk GK (kolonn A) vid 130°C av fraktionen med lägst kokpunkt visade att den innehöll tre komponenter med relativa ytorna 57:16:27 och retentionstiderna 4,2 min, 5,8 min och 6,5 min respektive. Jämförelse med autentiska föreningar visade att de två mindre komponenterna var 4-brom-2-fluortiofen och 3-bromtiofen i nämnd ordning. Preparativ GK (kolonn K) vid 135°C av komponenten med rt 4,2 min gav ren 3-brom-2,5-difluortiofen, $n_D^{20} = 1,5100$. Fraktionen med högre kokpunkt analyserades ej. MS (m/e, %): 200, 49; 198, 49; 137, 10; 135, 10; 119, 54; 100, 5; 99, 6; 87, 16;

81, 35; 79, 33; 75, 100; 69, 74; 68, 19; 63, 66; 57, 6; 56, 47; 55, 12; 45, 10; 44, 10; 37, 16; 36, 8; 32, 19; 31, 83.

2,3,5-Trifluortiofen. Ur 8,1 g (0,04 mol) 3-brom-2,5-difluortiofen erhöills 3,1 g produkt, kp 65-72°C. Analytisk GK (kolonn A) vid 60°C visade att produkten innehöll tre komponenter med relativa ytorna 70:7:23 och med retentionstiderna 3,3 min, 4,0 min och 5,9 min respektive. De två mindre komponenterna identifierades genom jämförelse med autentiska föreningar som 2,5-difluor- och 2-fluortiofen i nämnd ordning. ^{19}F NMR-spektrum visade att komponenten med rt 3,3 min var 2,3,5-trifluortiofen. På grund av den lilla mängd produkt, som erhöillts, användes blandningen utan rening för NMR-undersökning. Tack vare de stora skillnaderna i kemiska skift störde de andra fluortiofenerna ej spektrum av 2,3,5-trifluortiofen.

2-Fluor-4-klortiofen. Ur 39,5 g (0,20 mol) 2-brom-4-klortiofen (se 5.7) erhöills 10,6 g produkt, kp 118-121°C. Analytisk GK (kolonn F) vid 90°C visade att den innehöll 90 % 2-fluor-4-klortiofen (rt : 2,0 min) och 10 % 3-klortiofen (rt : 3,3 min). Preparativ GK (kolonn G) vid 105°C gav ren 2-fluor-4-klortiofen, $n_D^{20} = 1,5110$. MS (m/e , %): 138, 39; 136, 100; 101, 21; 93, 3; 91, 8; 81, 3; 79, 2; 75, 5; 73, 14; 69, 28; 68, 8; 73, 13; 57, 23; 45, 20; 37, 5; 31, 7.

3-Fluor-5-klortiofen. 39,5 g (0,20 mol) 4-brom-2-klortiofen (se 5.7) gav 8,6 g produkt, kp 63-66°C/90 mm Hg. Analytisk GK (kolonn H) vid 100°C visade att den innehöll 75 % 3-fluor-5-klortiofen (rt : 4,8 min) och 25 % 2-klortiofen (rt : 3,9 min). Preparativ GK (kolonn B) vid 110°C gav ren 3-fluor-5-klortiofen, $n_D^{20} = 1,5134$. MS (m/e , %): 138, 38; 136, 100; 101, 25; 93, 4; 91, 11; 81, 5; 79, 3; 76, 5; 75, 4; 73, 7; 69, 18; 63, 4; 57, 23; 45, 16; 31, 5.

3-Fluor-5-metyltiofen. Ur 24,8 g (0,14 mol) 4-brom-2-metyltiofen 139 erhöills 8,1 g produkt, kp 62-65°C/150 mm Hg. Analytisk GK (kolonn I) vid 90°C visade att den bestod av 76 % 3-fluor-5-metyltiofen (rt : 21 min), 21 % 2-metyltiofen (rt : 17 min) och 3 % av en icke identifierad förening (rt : 12 min). Preparativ GK med samma kolonn och temperatur gav ren 3-fluor-5-metyltiofen. MS (m/e , %): 116, 66; 115, 100; 97, 7; 95, 8; 83, 5; 71, 12; 69, 7; 63, 4; 57, 9; 51, 9; 45, 22; 39, 6.

5.4 Metod C. Elektrofila substitutionsreaktioner

5-Brom-2-fluortiofen. 15,0 g (0,15 mol) av en blandning av 80 % 2-fluortiofen och 20 % tiofen löstes i 100 ml isättika, varefter 30,6 g (0,19 mol) brom i 150 ml isättika tillsattes droppvis under två timmar vid ca 10°C. När all brom var tillsatt fick blandningen stå under omrörning 6 timmar vid rums-temperatur. Blandningen hällades därefter ut i vatten och den organiska fasen avskildes. Vattenfasen skakades två gånger med eter, varefter eterfaserna förenades med den organiska fasen. De kombinerade faserna skakades med bikarbonatlösning tills all syra avlägsnats och därefter med vatten, varefter torkades över vattenfri magnesiumsulfat. Fraktionering gav 14,7 g (70 %) 5-brom-2-fluortiofen, kp 49-50°C/33 mm Hg, som enligt analytisk GK (se under 5.3 Metod B) innehöll 2 % 2-bromtiofen. Ingen annan bromerad 2-fluortiofen kunde upptäckas.

2-Brom-3-fluortiofen. 10,0 g (0,1 mol) av en blandning av 80 % 3-fluortiofen och 20 % tiofen löstes i 50 ml isättika, varefter 19,0 g (0,12 mol) brom i 75 ml isättika tillsattes under 90 min vid 10°C. När all brom var tillsatt, fick reaktionsblandningen stå 3,5 timmar vid rumstemperatur, varefter den värmdes vid 80°C under 15 min. Upparbetades som beskrivits för 5-brom-2-fluortiofen. Fraktionerad destillation gav 10,9 g med kp 65°C/35 mm Hg (fraktion I) och 2,7 g med kp 107-109°C/35 mm Hg (fraktion II). NMR- och kombinerad GK-MS analys av fraktion I (kolonn L) vid 120°C visade att den bestod av 12 % 2-bromtiofen (rt: 14 min) och 88 % 2-brom-3-fluortiofen (rt: 15 min). Jämförelse med autentisk 4- och 5-brom-3-fluortiofen visade att dessa ej förekom i produkten. Fraktion II bestod av 2,5-dibromtiofen och en liten mängd 2,5-dibrom-3-fluortiofen.

¹H NMR av 2-brom-3-fluortiofen (acetone): $\delta_4 = 6,92$ ppm, $\delta_5 = 7,57$ ppm, $J_{45} = 6,1$ Hz, $J_{4-F} = 1,1$ Hz, $J_{5-F} = 4,4$ Hz.
MS (m/e, %): 182, 100; 180, 97; 137, 5; 135, 5; 125, 4; 123, 4; 119, 2; 117, 2; 101, 84; 81, 9; 79, 4; 75, 15; 69, 16; 63, 3; 57, 38; 56, 10; 45, 18; 37, 9; 31, 21.

2,5-Dibrom-3-fluortiofen. 36,0 g (0,37 mol) av en blandning av 78 % 3-fluortiofen och 22 % tiofen löstes i 100 ml isättika varefter 134,0 g (0,84 mol) brom i 150 ml isättika tillsattes under 3 timmar. Reaktionsblandningen fick stå över natten och värmdes sedan vid 90°C under 30 min. Upparbetades som ovan efter avsvalning. Destillation gav 73,2 g produkt, kp 76-78°C/11 mm Hg. Analytisk GK (kolonn B) vid 170°C visade att den bestod av 85 % 2,5-dibrom-3-fluortiofen (rt: 15 min) och 15 % 2,5-dibromtiofen (rt: 18 min). Preparativ GK med samma kolonn och temp gav ren 2,5-dibrom-3-fluortiofen, $n_D^{20} = 1,5910$. ^1H NMR (CCl_4): $\delta = 6,79$ ppm, $J_{\text{H-F}} = 1,2$ Hz. MS (m/e, %): 262, 56; 260, 100; 258, 54; 181, 25; 179, 24; 137, 20; 135, 18; 100, 20.

2-Fluor-5-klortiofen. Till 10,0 g (0,1 mol) av en blandning av 78 % 2-fluortiofen och 22 % tiofen tillfördes 17,5 g (0,13 mol) sulfurylklorid under 15 min, varefter blandningen återloppskokades 45 min. Efter avsvalning hälldes blandningen i 100 ml kallt vatten. Under kylning tillsattes små portioner natriumkarbonat tills koldioxidutvecklingen avstannat. Blandningen extraherades med eter, eterfaserna tvättades med vatten och torkades över magnesiumsulfat. Destillation gav 5,5 g produkt med kp 95-110°C (fraktion I) och 4,3 g med högre kokpunkt (fraktion II). Analytisk GK av fraktion I (kolonn F) vid 70°C visade att den bestod av 15 % startmaterial, 75 % 2-fluor-5-klortiofen (rt: 2,1 min) och 10 % 2-klortiofen (rt: 4,0 min). Fraktion II innehöll 60 % 2-fluor-5-klortiofen, 25 % 2-klortiofen och 15 % 2,5-diklortiofen (rt: 6,8 min). Preparativ GK (kolonn K) vid 90°C gav ren 2-fluor-5-klortiofen, $n_D^{20} = 1,5045$. MS (m/e, %): 138, 38; 136, 100; 101, 21; 93, 2; 91, 5; 81, 6; 79, 7; 75, 8; 73, 20; 69, 26; 68, 9; 63, 17; 57, 36; 45, 14; 37, 8; 31, 11.

3-Fluor-2-klortiofen. Ur 8,0 g (80 mmol) av en blandning av 90 % 3-fluortiofen och 10 % tiofen samt 12,1 g (90 mmol) sulfurylklorid erhöles, på samma sätt som beskrivits ovan, 7,0 g produkt, kp 110-115°C. Analytisk GK (kolonn K) vid 80°C visade att den bestod av 10 % 3-fluortiofen, 5 % 2-klortiofen (rt: 11 min) och 85 % 3-fluor-2-klortiofen (rt: 19 min). Preparativ GK med samma kolonn och temp gav ren 3-fluor-2-klortiofen,

$n_D^{20} = 1,5190$. ^1H NMR (cyklohexan): $\delta_4 = 6,61$ ppm, $\delta_5 = 6,83$ ppm, $J_{45} = 6,15$ Hz, $J_{4-F} = -1,04$ Hz, $J_{5-F} = 4,32$ Hz. ^{19}F NMR (cyklohexan): $\delta_F = 30,46$ ppm. MS (m/e, %): 138, 38; 136, 100; 101, 29; 93, 4; 91, 10; 81, 6; 79, 8; 75, 7; 73, 7; 69, 19; 68, 7; 63, 5; 57, 38; 45, 18; 37, 5; 31, 13.

2-Fluor-5-jodtiofen. 12,0 g (120 mmol) av en blandning av 78 % 2-fluortiofen och 22 % tiofen, 40 ml isättika, 10 ml koltetraklorid, 0,7 ml konc svavelsyra, 10,2 g (40 mmol) jod och 4,1 g (23 mmol) jodsyra värmdes vid 40°C under två timmar och vid 70°C en timme. När blandningen svalnat tillsattes vatten, litet bisulfitlösning och 10 ml koltetraklorid. Den organiska fasen avskildes, torkades och destillerades, varvid 13,8 g produkt, kp 56-62°C/22 mm Hg, erhöles. Analytisk GK (kolonn D) vid 155°C visade att den innehöll 86 % 2-fluor-5-jodtiofen (rt: 32 min) och 14 % 2-jodtiofen (rt: 37 min). Preparativ GK med samma kolonn och temp gav ren 2-fluor-5-jodtiofen, $n_D^{20} = 1,6015$. MS (m/e, %): 228, 100; 127, 11; 101, 40; 69, 10; 63, 4; 57, 63; 45, 6; 38, 5; 37, 5; 31, 8.

3-Fluor-2-jodtiofen. 6,0 g (60 mmol) av en blandning av 90 % 3-fluortiofen och 10 % tiofen joderades med 5,1 g (20 mmol) jod, 2,1 g (12 mmol) jodsyra och motsvarande mängd av de andra reagensen, som beskrivits ovan. Efter 1,5 timmar vid 45°C upparbetades blandningen, då jodfärgen hade försvunnit. Destillation gav 8,3 g produkt, kp 77-81°C/20 mm Hg. Analytisk GK (kolonn J) vid 90°C visade att den bestod av 92 % 3-fluor-2-jodtiofen (rt: 3,9 min) och 8 % 2-jodtiofen (rt: 3,2 min). Preparativ GK (kolonn B) vid 160°C gav ren 3-fluor-2-jodtiofen, $n_D^{20} = 1,6113$. ^1H NMR (cyklohexan): $\delta_4 = 6,54$ ppm, $\delta_5 = 7,24$ ppm, $J_{45} = 5,87$ Hz, $J_{4-F} = -1,62$ Hz, $J_{5-F} = 3,86$ Hz. ^{19}F NMR (cyklohexan): $\delta_F = 41,66$ ppm. MS (m/e, %): 228, 100; 127, 10; 114, 5; 101, 39; 75, 9; 69, 7; 63, 1; 57, 53; 56, 5; 45, 6; 31, 11.

2,5-Dijod-3-fluortiofen. 25,5 g (0,26 mol) av en blandning av 78 % 3-fluortiofen och 22 % tiofen, 160 ml isättika, 60 ml vatten, 40 ml koltetraklorid, 3 ml konc svavelsyra, 40,8 g (0,16 mol) jod och 16,4 g (0,107 mol) jodsyra värmdes vid 40°C under två timmar med kraftig omrörning. Efter denna tid tillfördes ytterligare 5,1 g (0,02 mol) jod och 3,5 g (0,02 mol)

jodsyra, varefter temperaturen höjdes till 60°C. Efter en timme vid 60°C tillfördes ännu en portion på 5,1 g jod, varefter blandningen fick stå ytterligare en timme vid 60°C. När blandningen svalnat tillfördes vatten, 80 ml koltetraklorid samt tiosulfatlösning tills jodfärgen försvunnit. Den organiska fasen avskildes, tvättades med tiosulfatlösning och vatten, varefter den kromatograferades på kolonn fylld med aluminiumoxid (Fluka, Aktivitetsgrad I) och med koltetraklorid som elueringsvätska. Torkades över magnesiumsulfat och destillerades, varvid 68,8 g produkt, kp 82-84°C/0,2-0,3 mm Hg, erhöles. NMR och analytisk GK (kolonn B) vid 220°C visade att den innehöll 88 % 2,5-dijod-3-fluortiofen (rt: 22 min) och 12 % 2,5-dijodtiofen (rt: 27 min). ^1H NMR (CCl_4): $\delta = 6,82$ ppm, $J_{\text{H-F}} = 1,7$ Hz. MS (m/e, %): 354, 100; 227, 10; 183, 8; 100, 33; 69, 4.

5-Acetyl-2-fluortiofen. 18,0 g (0,18 mol) av en blandning av 80 % 2-fluortiofen och 20 % tiofen och 21,0 g (0,21 mol) ättiksyraanhydrid värmdes till 73°C. 1,1 ml 85 % fosforsyra tillsattes och när den exoterma reaktionen avstannat, återloppskokades blandningen två timmar. Efter avsvalning tvättades blandningen med 5 % sodalösning och vatten och torkades över magnesiumsulfat. Destillation gav 12,5 g produkt, kp 100-102°C/35 mm Hg. Analytisk GK (kolonn J) vid 110°C visade att den innehöll 83 % 5-acetyl-2-fluortiofen (rt: 2,1 min) och 17 % 2-acetyltiofen (rt: 3,5 min). Preparativ GK (kolonn D) vid 180°C gav ren 5-acetyl-2-fluortiofen, $n_D^{20} = 1,5328$. MS (m/e, %): 144, 46; 129, 100; 115, 1; 102, 6; 101, 16; 69, 7; 63, 6; 57, 44; 45, 6; 43, 27; 15, 7.

Acetylering av 3-fluortiofen. 10,0 g (0,1 mol) av en blandning innehållande 82 % 3-fluortiofen, 12 % tiofen och 6 % 2-fluortiofen* acetylerades som beskrivits ovan. Destillation gav 8,1 g produkt, kp 85-86°C/13 mm Hg. Kombinerad GK och

* Vid en syntes av 3-fluortiofen användes olvckligtvis 3-bromtiofen, som var förorenad av 2-bromtiofen. Då framställningen av 3-fluortiofen är dyrbar och preparativ GK under alla förhållanden måste användas för att erhålla rena substanser, användes denna 3-fluortiofen i detta och följande nitreringsexperiment.

masspektrometrisk analys (kolonn L) först vid 130°C och efter 17 min höjdes temperaturen till 145°C, visade att produkten innehöll fyra komponenter med relativa ytor 5:80:6:9 och med retentionstiderna 27 min, 31 min, 33 min och 36 min respektive. Genom jämförelse med autentiska föreningar identifierades de tre mindre komponenterna som 5-acetyl-2-fluortiofen, 5-acetyl-3-fluortiofen och 2-acetyltiofen i nämnd ordning. Huvudkomponenten var 2-acetyl-3-fluortiofen, vilket visades genom NMR. Vid acetylering av 3-fluortiofen bildas således 2- och 5-isomererna i förhållandet 93:7. Preparativ GK (kolonn G) vid 140°C gav ren 2-acetyl-3-fluortiofen, $n_D^{20} = 1,5391$. ^1H NMR (cyklohexan): $\delta_4 = 6,77$ ppm, $\delta_5 = 7,50$ ppm, $J_{45} = 5,50$ Hz, $J_{4-F} = -0,48$ Hz, $J_{5-F} = 3,84$ Hz, $J_{\text{CH}_3-F} = 3,00$ Hz. ^{19}F NMR (cyklohexan): $\delta_F = 44,66$ ppm. MS för 2-acetyl-3-fluortiofen (m/e, %): 144, 43; 129, 100; 115, 2; 102, 9; 101, 12; 69, 6; 63, 3; 57, 39; 45, 11; 43, 23; 31, 6.

Nitrering av 2-fluortiofen. Till en lösning av 10,0 g (0,1 mol) av en blandning innehållande 77 % 2-fluortiofen och 23 % tiofen i 34 ml ättiksyraanhydrid tillsattes 8,0 g rykande salpetersyra ($d = 1,50$) i 60 ml isättika droppvis under 45 min vid 0°C. Blandningen fick stå vid 0°C under 24 timmar och hälldes sedan ut på krossad is. En rödgul olja föll ut och avskildes, varefter vattenfasen extraherades med eter. De kombinerade organiska faserna tvättades med sodalösning och vatten och torkades över magnesiumsulfat. Destillation gav 9,1 g produkt, bp 50-60°C/1 mm Hg. Analytisk GK (kolonn J) vid 120°C visade att produkten innehöll fyra komponenter med relativa ytor 136:1,5:1:48 och med retentionstiderna 1,9 min, 2,3 min, 3,8 min och 4,1 min respektive. Den sista toppen innehöll ytterligare en komponent med något längre retentionstid. Genom jämförelse med autentisk förening identifierades denna topp som 2-nitrotiofen, innehållande en mindre mängd 3-nitrotiofen. Preparativ GK (kolonn D) vid 190°C av huvudkomponenten gav ren 2-fluor-5-nitrotiofen, $n_D^{20} = 1,5718$. Masspektra av de två små komponenterna med rt 2,3 min och 3,8 min visade båda molekyljoner vid m/e 147, liksom 2-fluor-5-nitrotiofen, och samma fragmenteringsmönster. Dessa komponenter är därför med största sannolikhet de två andra isomera nitro-2-fluortiofenerna.

MS för 2-fluor-5-nitrotiofen (m/e, %): 147, 51; 131, 4; 117, 9; 101, 11; 89, 8; 23, 8; 69, 10; 63, 13; 57, 100; 45, 6; 31, 8; 30, 6. MS för β -isomeren med $r_t = 2,3$ min (m/e, %): 147, 52; 131, 2; 117, 6; 102, 5; 101, 25; 89, 14; 73, 13; 69, 15; 63, 17; 57, 100; 45, 27; 30, 10. MS för β -isomeren med $r_t = 3,8$ min (m/e, %): 147, 42; 131, 4; 117, 8; 102, 6; 101, 37; 100, 13; 89, 6; 69, 13; 63, 37; 57, 100; 45, 63; 31, 13; 30, 13.

Nitrering av 3-fluortiofen. 10,0 g (0,1 mol) av en blandning innehållande 77 % 3-fluortiofen, 17 % tiofen och 6 % 2-fluortiofen nitrerades på samma sätt som beskrivits ovan för 2-fluortiofen. När reaktionsblandningen hälldes ut i isvatten erhöles både olja och kristaller. Efter 5 min filtrerades kristallerna av, tvättades med isvatten och torkades. 5,0 g produkt med smp $54-57^{\circ}\text{C}$ erhöles. Analytisk GK (kolonn J) vid 120°C och NMR visade att den bestod av 95 % 3-fluor-2-nitrotiofen (r_t : 5,9 min) och 5 % nitrotiofen (r_t : 3,9 min). Omkristallisation ur petroleumeter (kp $40-60^{\circ}\text{C}$) gav ren 3-fluor-2-nitrotiofen, smp 58°C . ^1H NMR (acetone): $\delta_4 = 7,10$ ppm, $\delta_5 = 7,89$ ppm, $J_{45} = 6,02$ Hz, $J_{4-F} \approx 0,0$ Hz, $J_{5-F} = 4,77$ Hz. ^{19}F NMR (acetone): $\delta_F = 48,87$ ppm. MS (m/e, %): 147, 98; 131, 5; 117, 16; 101, 11; 89, 25; 69, 15; 63, 17; 57, 100; 45, 29; 37, 6; 31, 24; 30, 27.

Den erhållna oljan togs upp i eter och behandlades på vanligt sätt. Vid destillation togs två fraktioner mellan $60-75^{\circ}\text{C}/1$ mm Hg. Fraktion I, 2,5 g, uppsamlades tills kristaller bildades i kylaren, varefter fraktion II, 2,4 g, erhöles. Analytisk GK av fraktion I, (kolonn J) vid 120°C , visade att den innehöll fyra komponenter med relativa ytorna 8:44:18:30 och med retentionstiderna 1,7 min, 2,5 min, 3,9 min och 5,9 min respektive. Med hjälp av autentiska föreningar och NMR identifierades föreningarna som 2-fluor-5-nitrotiofen, 3-fluor-5-nitrotiofen, nitrotiofen och 3-fluor-2-nitrotiofen i nämnd ordning. Fraktion II analyserades på samma sätt och innehöll 90 % 3-fluor-2-nitrotiofen och 10 % nitrotiofen. Nitrering av 3-fluortiofen gav således 2- och 5-isomererna i förhållandet ca 88:12. Preparativ GK (kolonn G) vid 180°C av den andra komponenten i fraktion I gav ren 3-fluor-5-nitrotiofen, $n_D^{20} = 1,5736$. MS (m/e, %): 147, 61; 131, 4; 117, 16; 101, 12;

89, 15; 73, 9; 69, 9; 63, 6; 57, 100; 45, 25; 31, 9; 30, 13.

2-Fluor-5-tiofenaldehyd. Till 6,7 g (68 mmol) av en blandning av 80 % 2-fluortiofen och 20 % tiofen samt 6,1 g (85 mmol) N,N-dimetylformamid kylt i isvatten, tillsattes droppvis 12,7 g (82 mmol) fosforoxiklorid. Blandningen värmdes därefter försiktigt tills reaktionen startade. När den exoterma reaktionen avstannat, återloppsskokades blandningen en timme. Blandningen fick svalna och hälldes därefter ut i isvatten och neutraliserades med mättad natriumacetatlösning, varefter den extraherades med eter. De kombinerade eterfaserna tvättades med 5 % bikarbonatlösning och vatten samt torkades över magnesiumsulfat. Destillation gav 5,9 g produkt, k_p 70-73°C/13 mm Hg. Analytisk GK (kolonn J) vid 90°C visade att den innehöll 84 % 2-fluor-5-tiofenaldehyd (rt: 2,3 min) och 16 % 2-tiofenaldehyd (rt: 4,6 min). Inga andra 2-fluortiofenaldehyder kunde upptäckas. En annan väg till 2-fluor-5-tiofenaldehyd beskrivs under 5.5 Metod D. MS (m/e, %): 131, 12; 130, 100; 29, 97; 102, 5; 101, 15; 100, 2; 69, 11; 63, 11; 57, 49; 45, 13; 39, 8; 38, 6; 31, 8; 29, 6.

3-Fluor-2-tiofenaldehyd. Framställdes som beskrivits ovan för 2-fluor-5-tiofenaldehyd ur 5,0 g (50 mmol) av en blandning innehållande 90 % 3-fluortiofen och 10 % tiofen, 4,6 g (64 mmol) N,N-dimetylformamid och 9,4 g (61 mmol) fosforoxiklorid. Destillation gav 4,4 g produkt, k_p 73-75°C/12 mm Hg. Analytisk GK (kolonn J) vid 90°C visade att den innehöll 92 % 3-fluor-2-tiofenaldehyd (rt: 3,6 min) och 8 % 2-tiofenaldehyd (rt: 4,7 min). Inga andra 3-fluortiofenaldehyder kunde upptäckas. Preparativ GK (kolonn G) vid 135°C gav ren 3-fluor-2-tiofenaldehyd, $n_D^{20} = 1,5602$. ^1H NMR (CCl_4): $\delta_4 = 6,92$ ppm, $\delta_5 = 7,75$ ppm, $\delta_{\text{CHO}} = 10,01$ ppm, $J_{45} = 5,4$ Hz, $J_{4-F} = 0,4$ Hz, $J_{5-F} = 4,1$ Hz, $J_{5-\text{CHO}} = 1,2$ Hz. MS (m/e, %): 131, 15; 130, 100; 129, 96; 102, 7; 101, 17; 100, 3; 69, 14; 63, 5; 58, 11; 57, 59; 56, 6; 45, 26; 39, 7; 38, 6; 37, 7; 31, 11; 29, 7.

5-Brom-2,3-difluortiofen. 1,2 g (10 mmol) tidigare framställd 2,3-difluortiofen (se under Metod B) och 1,8 g (11 mmol) N-bromsuccinimid i 10 ml isättika värmdes på vattenbad vid 75°C under fyra timmar. Reaktionsblandningen fick svalna och hälldes sedan ut i kallt vatten. Den utfällda oljan togs upp i

eter och vattenfasen extraherades med eter. De kombinerade eterfaserna tvättades med 5 % bikarbonatlösning och vatten, torkades och destillerades, varvid 2,0 g produkt erhöles. Analytisk GK (kolonn A) vid 60°C, NMR och MS visade att produkten innehöll ca 51 % 5-brom-2,3-difluortiofen, ca 27 % 2-brom-3-fluortiofen, ca 13 % 5-brom-2-fluortiofen och ca 9 % 2,5-dibrom-3-fluortiofen. Det var dock möjligt att erhålla alla önskade NMR-parametrar av 5-brom-2,3-difluortiofen ur denna blandning. MS (m/e, %): 200, 100; 198, 97; 137, 7; 135, 7; 119, 79; 100, 9; 99, 8; 87, 9; 75, 92; 69, 23; 63, 20; 57, 10; 56, 14; 55, 5; 45, 6; 44, 11; 37, 6; 31, 26.

5.5 Metod D

3-Fluor-2-tiofenkarboxylsyra. Till en lösning av 3,0 g (17 mmol) av en blandning innehållande 88 % 3-fluortiofen och 12 % tiofen i 20 ml torr eter sattes 30 ml 1,10-N eterlösning av n-butyllitium, varefter blandningen återloppskokades 15 min. Lösningen hälldes sedan ut på fast koldioxid, som täckts med torr eter. När temperaturen stigit till ca 0°C, tillsattes vatten. Vattenfasen avskildes och eterfasen extraherades med 10 % sodalösning. De kombinerade vattenfaserna surgjordes och den utfälllda syran filtrerades av. 3,3 g 3-fluor-2-tiofenkarboxylsyra, smp 170-174°C, kontaminerad av en mindre mängd 2-tiofenkarboxylsyra erhöles. Två omkristallisationer ur vatten gav ren 3-fluor-2-tiofenkarboxylsyra, smp 175-176°C.

¹H NMR (acetone): $\delta_4 = 7,02$ ppm, $\delta_5 = 7,93$ ppm, $J_{45} = 5,7$ Hz, $J_{4-F} \sim 0$ Hz, $J_{5-F} = 4,0$ Hz. MS (m/e, %): 146, 72; 129, 100; 118, 3; 102, 9; 101, 14; 89, 2; 82, 6; 81, 6; 75, 9; 69, 14; 63, 4; 58, 9; 57, 62; 56, 7; 45, 29; 39, 6; 38, 5; 37, 7; 31, 15.

5-Brom-3-fluortiofen. 49,0 g (0,19 mol) av en blandning innehållande 87 % 2,5-dibrom-3-fluortiofen och 13 % 2,5-dibromtiofen i 100 ml torr eter kylde till -70°C, varefter 200 ml 1,01-N eterlösning av etyllitium tillsattes ganska snabbt under kraftig omrörning. Efter 5 min hällde blandningen ut i vatten. Eterfasen avskildes och vattenfasen extraherades med

eter. De kombinerade eterfaserna torkades över magnesiumsulfat och destillerades, varvid 27,5 g produkt med kp 59-60°C/37 mm Hg erhöles. Analytisk GK (kolonn B) vid 130°C visade att den innehöll 93 % 5-brom-3-fluortiofen (rt: 12 min) och 7 % 2-bromtiofen (rt: 15 min). Preparativ GK med samma kolonn och temperatur gav ren 5-brom-3-fluortiofen, $n_D^{20} = 1,5459$. MS (m/e, %): 182, 100; 180, 97; 137, 2; 135, 2; 119, 1; 117, 1; 101, 52; 69, 1; 63, 1; 57, 29; 45, 6.

3-Fluor-5-jodtiofen. Ur 60,5 g (0,17 mol) av en blandning innehållande 88 % 3-fluor-2,5-dijodtiofen och 12 % 2,5-dijodtiofen samt 190 ml 1,0-N etyllitium erhöles, på samma sätt som beskrivits ovan för 5-brom-3-fluortiofen, 24,3 g produkt med kp 58-59°C/10 mm Hg. Analytisk GK (kolonn B) vid 160°C visade att den bestod av 90 % 3-fluor-5-jodtiofen (rt: 13 min) och 10 % 2-jodtiofen (rt: 15 min). Preparativ GK (kolonn B) vid 150°C gav ren 3-fluor-5-jodtiofen, $n_D^{20} = 1,6078$. MS (m/e, %): 228, 100; 101, 31; 57, 33.

2-Fluor-4-jodtiofen. Till 105 ml 0,90-N etyllitium, som kylts till -70°C, sattes 15,4 g (84 mmol) av en blandning innehållande 90 % 4-brom-2-fluortiofen och 10 % 3-bromtiofen i 25 ml torr eter i sakta ström under kraftig omrörning. Efter 5 min tillsattes en lösning av 21,6 g (85 mmol) jod i 150 ml torr eter, som kylts till -70°C. Efter 60 min vid -70°C fick temperaturen stiga till ca 0°C, varefter blandningen hälldes ut i vatten. Eterfasen tvättades med tiosulfatlösning med bikarbonatlösning och sist med vatten och torkades över magnesiumsulfat. Destillation gav 12,2 g produkt, kp 55-58°C/10 mm Hg. Analytisk GK (kolonn J) vid 80°C visade att den innehöll 92 % 2-fluor-4-jodtiofen (rt: 2,3 min) och 8 % 3-jodtiofen (rt: 4,1 min). Preparativ GK (kolonn G) vid 130°C gav ren 2-fluor-4-jodtiofen, $n_D^{20} = 1,6098$. MS (m/e, %): 228, 100; 127, 11; 101, 58; 69, 11; 63, 5; 57, 68; 45, 12; 38, 6; 37, 5; 31, 7.

2-Fluor-4-tiofenaldehyd. 30,0 g (0,17 mol) av en blandning innehållande 91 % 4-brom-2-fluortiofen och 9 % 3-bromtiofen i 100 ml torr eter sattes i sakta ström till 230 ml 0,80-N etyllitium, som kylts till -70°C. Efter 5 min tillsattes 21,0 g (0,29 mol) N,N-dimetylformamid i 75 ml torr eter. Blandningen fick anta rumstemperatur och efter fem timmar hälldes den ut i

vatten. Eterfasen tvättades två gånger med 6-N saltsyra, med bikarbonatlösning och med vatten, varefter den torkades över magnesiumsulfat. Destillation gav 12,6 g produkt, kp 65-67°C/13 mm Hg. Analytisk GK (kolonn J) vid 90°C visade att den innehöll 94 % 2-fluor-4-tiofenaldehyd (rt: 2,8 min) och 6 % 3-tiofenaldehyd (rt: 4,6 min). Preparativ GK (kolonn G) vid 140°C gav ren 2-fluor-4-tiofenaldehyd, $n_D^{20} = 1,5412$. MS (m/e, %): 131, 11; 130, 100; 129, 89; 102, 5; 101, 32; 100, 2; 82, 6; 69, 23; 63, 28; 58, 11; 57, 78; 45, 35; 39, 17; 38, 13; 37, 12; 31, 19; 29, 23.

3-Fluor-5-tiofenaldehyd. Denna förening framställdes på samma sätt som 2-fluor-4-tiofenaldehyd ur 30,0 g (0,17 mol) av en blandning bestående av 94 % 5-brom-3-fluortiofen och 6 % 2-brom-tiofen, 175 ml 1,06-N etyllitium och 21,0 g (0,29 mol) N,N-dimetylformamid. Destillation gav 12,6 g produkt, kp 69-71°C/10 mm Hg, som kristalliserade vid kylning. Analytisk GK (kolonn J) vid 90°C visade att den innehöll 95 % 3-fluor-5-tiofenaldehyd (rt: 3,7 min) och 5 % 2-tiofenaldehyd (rt: 4,6 min). Omkristallisation ur petroleumeter (kp 40-60°C) gav ren 3-fluor-5-tiofenaldehyd, smp 36-37°C. MS (m/e, %): 131, 13; 130, 100; 129, 82; 102, 5; 101, 9; 57, 13; 45, 5; 29, 1.

2-Fluor-5-tiofenaldehyd. Föreningen framställdes på samma sätt som 2-fluor-4-tiofenaldehyd ur 30,0 g (0,17 mol) 5-brom-2-fluortiofen, 195 ml 0,97-N n-butyllitium och 21,0 g (0,29 mol) N,N-dimetylformamid. Destillation gav 12,4 g (56 %) ren 2-fluor-5-tiofenaldehyd, kp 66-67°C/15 mm Hg, $n_D^{20} = 1,5515$. Framställdes även enligt 5.4 Metod C.

4-Acetyl-2-fluortiofen. Framställdes på samma sätt som 2-fluor-4-tiofenaldehyd ur 18,1 g (0,1 mol) av en blandning innehållande 91 % 4-brom-2-fluortiofen och 9 % 3-bromtiofen, 135 ml 0,85-N etyllitium och 10,5 g (0,12 mol) N,N-dimetylacetamid. Destillation gav 8,6 g produkt, kp 85-88°C/15 mm Hg. Analytisk GK (kolonn J) vid 120°C visade att den innehöll 94 % 4-acetyl-2-fluortiofen (rt: 1,8 min) och 6 % 3-acetyltiofen (rt: 2,7 min). Produkten kristalliserade vid avkylning i kylskåp. Omkristallisation ur petroleumeter (kp 40-60°C) gav ren 4-acetyl-2-fluortiofen, smp 40-41°C. MS (m/e, %): 144, 57; 129, 100; 115, 1; 102, 3; 101, 23; 69, 6; 63, 4; 57, 28; 45, 7; 43, 28; 15, 5.

5-Acetyl-3-fluortiofen. Framställdes som ovan ur 18,1 g (0,1 mol) av en blandning innehållande 93 % 5-brom-3-fluortiofen och 7 % 2-bromtiofen, 120 ml 0,94-N etyllitium och 10,5 g (0,12 mol) N,N-dimetylacetamid. Destillation gav 9,3 g produkt, kp 83-85°C/10 mm Hg. Analytisk GK (kolonn J) vid 110°C visade att den innehöll 95 % 5-acetyl-3-fluortiofen (rt: 3,2 min) och 5 % 2-acetyltiofen (rt: 3,7 min). Omkristallisation ur petroleumeter (kp 40-60°C) gav ren 5-acetyl-3-fluortiofen, smp 23-24°C. MS (m/e, %): 144, 53; 129, 100; 115, 2; 102, 5; 101, 18; 69, 3; 63, 2; 57, 35; 45, 9; 43, 27.

2-Fluor-4-tiofenkarboxylsyra. Till 70 ml 0,96-N etyllitium, som kylts till -70°C, sattes 11,0 g (61 mmol) av en blandning innehållande 93 % 4-brom-2-fluortiofen och 7 % 3-bromtiofen i 25 ml torr eter. Efter 5 min hälldes reaktionsblandningen ut på fast koldioxid som täckts med torr eter, och upparbetades sedan på vanligt sätt. Den kristallina produkten, 7,5 g, omkristalliserades ur etanol-vatten, varvid 6,4 g (72 %) ren 2-fluor-4-tiofenkarboxylsyra, smp 160-161°C, erhöles. MS (m/e, %): 146, 100; 129, 90; 128, 6; 118, 1; 111, 6; 101, 21; 89, 1; 69, 8; 63, 5; 57, 33; 45, 13.

3-Fluor-5-tiofenkarboxylsyra. Föreningen framställdes som beskrivits för 2-fluor-4-tiofenkarboxylsyra ur 18,1 g (0,1 mol) 5-brom-3-fluortiofen, innehållande 5 % 2-bromtiofen, och 113 ml 0,98-N etyllitium. 12,5 g råprodukt erhöles, som efter omkristallisation ur vatten gav 9,2 g (63 %) 3-fluor-5-tiofenkarboxylsyra, smp 122-123°C. MS (m/e, %): 146, 75; 129, 100; 128, 6; 118, 5; 101, 20; 100, 4; 89, 4; 76, 6; 69, 23; 68, 6; 63, 5; 58, 10; 57, 86; 56, 14; 53, 12; 45, 84; 44, 14; 39, 10; 38, 12; 37, 15; 31, 19; 29, 7.

2-Fluor-5-tiofenkarboxylsyra. Framställdes, som beskrivits för 2-fluor-4-tiofenkarboxylsyra ur 7,2 g (40 mmol) 5-brom-2-fluortiofen och 40 ml 1,10-N n-butyllitium. Omkristallisation ur etanol-vatten gav 4,5 g 2-fluor-5-tiofenkarboxylsyra, smp 145,5-146,5°C. MS (m/e, %): 146, 88; 129, 100; 118, 2; 101, 15; 89, 1; 69, 11; 63, 9; 58, 5; 57, 54; 45, 17; 44, 5; 39, 5; 31, 9.

2-Fluor-4-metyltiotiofen. Till 100 ml 0,80-N etyllitium, som kylts till -70°C , tillsattes sakta 12,7 g (72 mmol) av en blandning innehållande 85 % 4-brom-2-fluortiofen och 15 % 3-bromtiofen i 25 ml torr eter. Efter 5 min tillsattes droppvis en lösning av 7,5 g (80 mmol) dimetyldisulfid i 25 ml torr eter. Efter en timme vid -70°C fick blandningen anta rumstemperatur, varefter den återloppskokades en timme. Efter avsvälning hälldes den ut i vatten. Eterfasen tvättades med utspädd natriumhydroxidlösning med vatten och torkades över magnesiumsulfat. Destillation gav 7,0 g produkt, $\text{kp } 84-86^{\circ}\text{C}/25 \text{ mm Hg}$. Analytisk GK (kolonn M) vid 150°C visade att den innehöll 84 % 2-fluor-4-metyltiotiofen (rt: 2,8 min) och 16 % 3-metyltiotiofen (rt: 4,1 min). Preparativ GK (kolonn G) vid 130°C gav ren 2-fluor-4-metyltiotiofen, $n_{\text{D}}^{20} = 1,5665$. MS (m/e, %): 148, 100; 133, 40; 115, 45; 103, 7; 102, 16; 89, 44; 69, 17; 63, 8; 57, 15; 45, 27.

3-Fluor-5-metyltiotiofen. Framställdes som beskrivits för 2-fluor-4-metyltiotiofen ur 12,7 g (71 mmol) av en blandning innehållande 92 % 5-brom-3-fluortiofen och 8 % 2-bromtiofen, 75 ml 1,08-N etyllitium och 7,5 g (80 mmol) dimetyldisulfid. Destillation gav 8,2 g produkt, $\text{kp } 60-61^{\circ}\text{C}/10 \text{ mm Hg}$. Analytisk GK på ett stort antal kolonner gav bara en topp. NMR och MS visade emellertid att produkten innehöll ca 5 % av en förorening med molekylvikt 130. Denna förorening är sannolikt den väntade biprodukten, 2-metyltiotiofen. MS (m/e, %): 148, 100; 133, 70; 115, 14; 102, 2; 89, 21; 71, 7; 69, 3; 63, 1; 57, 3; 45, 4.

2-Fluor-5-metyltiotiofen. Framställdes som beskrivits för 2-fluor-4-metyltiotiofen ur 18,1 g (0,1 mol) av en blandning innehållande 94 % 5-brom-2-fluortiofen och 6 % 2-bromtiofen, 75 ml 1,08-N etyllitium och 11,4 g (0,11 mol) dimetyldisulfid. Destillation gav 11,4 g produkt, $\text{kp } 76^{\circ}\text{C}/32 \text{ mm Hg}$. Analytisk GK (kolonn J) vid 70°C visade att den innehöll 95 % 2-fluor-5-metyltiotiofen (rt: 1,8 min) och 5 % 2-metyltiotiofen (rt: 3,6 min). Preparativ GK (kolonn G) vid 130°C gav ren 2-fluor-5-metyltiotiofen, $n_{\text{D}}^{20} = 1,5498$. MS (m/e, %): 148, 100; 133, 93; 115, 2; 102, 2; 89, 82; 69, 27; 63, 9; 57, 16; 45, 18.

4-(1-Cyklohexenyl)-2-fluortiofen. Till 130 ml 0,85-N n-butyl-litium, som kylts till -70°C , tillsattes sakta 18,1 g (0,1 mol) av en blandning innehållande 88 % 4-brom-2-fluortiofen och 12 % 3-bromtiofen i 50 ml torr eter. Efter 5 min tillsattes sakta 9,8 g (0,10 mol) cyklohexanon i 25 ml torr eter, varefter blandningen fick stå under omrörning vid -70°C en timme. Köldbadet avlägsnades och blandningen fick stå under omrörning ytterligare fyra timmar. Efter kylning till -10°C tillsattes 80 ml 6-N saltsyra droppvis. Eterfasen tvättades tre gånger med vatten och torkades över magnesiumsulfat. Destillation gav 13,4 g produkt, $\text{kp } 121-123^{\circ}\text{C}/12 \text{ mm Hg}$. Produkten kristalliserade i kylaren. Analytisk GK (kolonn J) vid 120°C visade att den bestod av 91 % 4-(1-cyklohexenyl)-2-fluortiofen (rt: 4,3 min) och 9 % 3-(1-cyklohexenyl)tiofen (rt: 5,8 min). Preparativ GK (kolonn G) vid 180°C av huvudkomponenten och pelarkromatografi av den uppsamlade substansen på aluminiumoxid med hexan som elueringsvätska (för att avlägsna färgade föroreningar) gav ren 4-(1-cyklohexenyl)-2-fluortiofen, $\text{smp } 34-35^{\circ}\text{C}$.

$^1\text{H NMR (CCl}_4\text{)}$: $\delta_3 = 6,55 \text{ ppm}$, $\delta_5 = 6,29 \text{ ppm}$, $J_{35} = J_{3-F} = 2,0 \text{ Hz}$, $J_{5-F} = 3,6 \text{ Hz}$. MS (m/e, %): 182, 100; 181, 11; 167, 32; 154, 37; 153, 43; 149, 15; 147, 7; 141, 10; 135, 10; 134, 13; 133, 9; 128, 15; 121, 6; 115, 20; 109, 19; 91, 14; 83, 9; 80, 11; 79, 8; 77, 8; 69, 6; 63, 9; 57, 6; 51, 7; 45, 12; 39, 10; 27, 6.

5-(1-Cyklohexenyl)-3-fluortiofen. Framställdes som beskrivits ovan för 4-(1-cyklohexenyl)-2-fluortiofen ur 12,6 g (70 mmol) av en blandning innehållande 92 % 5-brom-3-fluortiofen och 8 % 2-bromtiofen, 85 ml 0,91-N etyllitium och 6,9 g (70 mmol) cyklohexanon. Destillation gav 9,4 g produkt, $\text{kp } 130-132^{\circ}\text{C}/25 \text{ mm Hg}$. Analytisk GK (kolonn J) vid 120°C visade att den innehöll 95 % 5-(1-cyklohexenyl)-3-fluortiofen (rt: 5,0 min) och 5 % 2-(1-cyklohexenyl)tiofen (rt: 4,1 min). Preparativ GK (kolonn G) vid 180°C gav ren 5-(1-cyklohexenyl)-3-fluortiofen, $n_D^{20} = 1,5662$. $^1\text{H NMR (CCl}_4\text{)}$: $\delta_4 = 6,62 \text{ ppm}$, $\delta_2 = 6,37 \text{ ppm}$, $J_{24} = J_{2-F} = 1,4 \text{ Hz}$, $J_{4-F} \sim 0 \text{ Hz}$. MS (m/e, %): 182, 100; 181, 14; 167, 33; 154, 54; 153, 40; 152, 9; 149, 14; 147, 6; 141, 9; 136, 7; 135, 12; 134, 12; 133, 10; 128, 9; 127, 6; 121, 5; 115, 25; 109, 21; 97, 7; 91, 6; 83, 10; 80, 8; 79, 7; 77, 7; 69, 6; 63, 6; 57, 6; 45, 14; 39, 11; 27, 6.

5.6 Metod E. Modifikation av substituent

2-Fluor-5-tiofenaldoxim. En lösning av 9,1 g (70 mmol) 2-fluor-5-tiofenaldehyd, 5,4 g (78 mmol) hydroxylaminhydroklorid, 7 ml pyridin och 70 ml abs etanol återloppsskokades 90 min. Lösningsmedlet evaporerades och efter avsvälning tillsattes 70 ml vatten under kraftig omrörning, varvid oximen kristalliserade. 8,7 g, smp 122-124°C, erhöills. Vid kylning av moderluten erhöills ytterligare 0,7 g, smp 121-123°C, vilket gav ett totalt utbyte av 9,4 g (94 %) råprodukt, Omkristallisation ur vatten gav 7,5 g (74 %) ren 2-fluor-5-tiofenaldoxim, smp 125°C.

MS (m/e, %): 145, 100; 129, 7; 128, 21; 127, 24; 118, 6; 115, 3; 114, 6; 103, 5; 102, 68; 101, 16; 100, 6; 89, 5; 84, 13; 70, 10; 69, 14; 64, 7; 63, 23; 57, 81; 45, 18; 39, 5; 38, 6; 37, 7; 31, 10.

3-Fluor-5-tiofenaldoxim. Framställdes på samma sätt som 2-fluor-5-tiofenaldoxim ur 2,6 g (20 mmol) 3-fluor-5-tiofenaldehyd, 1,5 g (22 mmol) hydroxylaminhydroklorid, 2 ml pyridin och 20 ml abs etanol, 2,5 g (86 %) 3-fluor-5-tiofenaldoxim, smp 119-121°C, erhöills, Omkristallisation ur vatten höjde smp till 121-122°C. MS (m/e, %): 145, 100; 129, 7; 128, 17; 127, 20; 118, 7; 115, 3; 114, 5; 102, 62; 101, 13; 89, 5; 70, 7; 69, 10; 63, 6; 57, 50; 45, 26; 31, 5.

2-Fluor-4-tiofenaldoxim. Framställdes som 2-fluor-5-tiofenaldoxim ur 3,9 g (30 mmol) 4-fluor-2-tiofenaldehyd innehållande 5 % 3-tiofenaldehyd, 2,3 g (33 mmol) hydroxylaminhydroklorid, 3 ml pyridin och 30 ml abs etanol. Vid tillsats av vattnet erhöills i detta fall en olja (3,4 g), som genom NMR visade sig vara en blandning av syn- och antiisomerna. Genom kolonnkromatografi på aluminiumoxid med kloroform som elueringsvätska, erhöills först synisomeren som en olja och sedan antiisomeren i fast form. Omkristallisation ur vatten av antiisomeren gav denna i ren form, smp 102-103°C. Syn- och antiisomerna erhöills i förhållandet ca 1:2. MS av antiisomeren (m/e, %): 145, 100; 129, 10; 128, 13; 127, 30; 118, 6; 115, 2; 102, 44; 101, 25; 100, 7; 89, 11; 84, 12; 70, 12; 69, 21; 63, 20; 57, 80; 45, 30; 39, 7; 38, 6; 37, 6; 31, 9.

5-Cyano-2-fluortiofen. En blandning av 5,9 g (41 mmol) 2-fluor-5-tiofenaldoxim och 8,3 g (82 mmol) ättiksyraanhydrid värmdes vid 120°C under 60 min. Efter kylning tillsattes en lika stor volym vatten, varefter blandningen kokades tre minuter. Efter avsvälning neutraliserades blandningen försiktigt med konc sodalösning och extraherades med eter. De kombinerade eterfaserna torkades över magnesiumsulfat och destillerades, varvid 4,1 g (80 %) 5-cyano-2-fluortiofen erhöles. Kp 80°C/30 mm Hg, $n_D^{20} = 1,5322$. MS (m/e, %): 127, 100; 107, 2; 101, 2; 100, 17; 83, 5; 82, 6; 76, 7; 70, 8; 69, 7; 64, 13; 63, 45; 57, 11; 45, 12; 37, 6; 31, 9.

4-Cyano-2-fluortiofen. 6,5 g (50 mmol) av en blandning innehållande 92 % 2-fluor-4-tiofenaldehyd och 8 % 3-tiofenaldehyd, 4,6 g (66 mmol) hydroxylaminhydroklorid, 6,3 g natriumformiat och 75 ml 98-100 % myrsyra återloppskokades 60 min. Efter kylning hällades blandningen ut i vatten och extraherades med eter. De kombinerade eterfaserna tvättades med bikarbonatlösning och vatten och torkades över magnesiumsulfat. Destillation gav 4,0 g produkt, kp 66-68°C/11 mm Hg. Analytisk GK (kolonn J) vid 100°C visade att den bestod av 95 % 4-cyano-2-fluortiofen (rt: 2,5 min) och 5 % 3-cyanotiofen (rt: 4,7 min). Preparativ GK (kolonn G) vid 160°C gav ren 4-cyano-2-fluortiofen, $n_D^{20} = 1,5312$. MS (m/e, %): 127, 100; 107, 2; 101, 2; 100, 12; 83, 5; 82, 7; 76, 5; 69, 5; 64, 7; 63, 20; 57, 6; 45, 15.

5-Cyano-3-fluortiofen. Framställdes som 4-cyano-2-fluortiofen ur 5,2 g (40 mmol) 3-fluor-5-tiofenaldehyd och motsvarande mängd av de andra reagensen. När etern avdrivits, kristalliserade produkten. Efter kolonnkromatografi på aluminiumoxid med kloroform som elueringsvätska erhöles 3,5 g (69 %) färglösa kristaller av 5-cyano-3-fluortiofen, smp 50-52°C. Omkristallisation ur petroleumeter (kp 40-60°C) gav smp 51-52°C. MS (m/e, %): 127, 100; 107, 2; 101, 1; 100, 8; 69, 2; 63, 9; 57, 3; 45, 8.

2-Fluor-4-tiofenkarboxylsyrametylester. 4,6 g (32 mmol) 2-fluor-4-tiofenkarboxylsyra, 30 ml metanol (pa), 30 ml bensen (pa) och 3 ml konc svavelsyra återloppskokades i en soxhletapparat innehållande torr magnesiumsulfat under 24 timmar. Efter kylning tvättades blandningen med vatten, bikarbonatlösning och

vatten. Destillation gav 3,0 g (59 %) ren ester, k_p 80-81°C/15 mm Hg, $n_D^{20} = 1,5082$. MS (m/e, %): 160, 39; 129, 100; 115, 1; 101, 13; 69, 5; 63, 3; 57, 37; 45, 3; 15, 5.

3-Fluor-5-tiofenkarboxylsyrametylester. Framställdes som beskrivits ovan ur 5,8 g (40 mmol) 3-fluor-5-tiofenkarboxylsyra och motsvarande mängder av de andra reagensen. Destillation gav 4,4 g (69 %) ren ester, k_p 77-78°C/10 mm Hg, $n_D^{20} = 1,5161$. MS (m/e, %): 160, 56; 129, 100; 115, 3; 101, 9; 57, 13; 15, 3.

2-Fluor-5-tiofenkarboxylsyrametylester. Framställdes som de andra estrarna ur 7,3 g (50 mmol) 2-fluor-5-tiofenkarboxylsyra och motsvarande mängder av de andra reagensen. Destillation gav 4,9 g (61 %) ren ester, k_p 78-79°C/15 mm Hg, $n_D^{20} = 1,5090$. MS (m/e, %): 160, 42; 129, 100; 115, 1; 101, 12; 69, 4; 63, 3; 57, 37; 15, 5.

4-Fenyl-2-fluortiofen. Till en lösning av 22,7 g (100 mmol) 2,3-diklor-5,6-dicyano-1,4-bensokinon (DDQ) i 200 ml bensen (pa) tillsattes droppvis 8,9 g (49 mmol) av en blandning innehållande 91 % 4-(1-cyklohexenyl)-2-fluortiofen och 9 % 3-(1-cyklohexenyl)tiofen i 20 ml bensen (pa). När allt var tillsett återloppskokades blandningen två timmar. Efter kylning filtrerades den erhållna fällningen av och den organiska fasen extraherades med 2-N natriumhydroxid tills ingen mer fällning bildades, varefter den tvättades med 1-N saltsyra, med bikarbonatlösning och med vatten samt torkades över magnesiumsulfat. Bensenen evaporerades och kristallina återstoden kolonnkromatograferades på aluminiumoxid med hexan som elueringsvätska, för att avlägsna starkt färgade föroreningar.

De svagt gula kristallerna omkristalliserades ur etanol-vatten, varvid 5,5 g (64 %) färglösa kristaller av ren 4-fenyl-2-fluortiofen, smp 91-92°C, erhöles. MS (m/e, %): 178, 100; 158, 21; 146, 24; 134, 23; 133, 44; 115, 33; 114, 11; 107, 20; 102, 9; 89, 25; 69, 26; 63, 59; 57, 33; 51, 37; 50, 38; 45, 39.

5-Fenyl-3-fluortiofen. Framställdes som 4-fenyl-2-fluortiofen ur 5,3 g (29 mmol) 5-(1-cyklohexenyl)-3-fluortiofen innehållande 5 % 2-(1-cyklohexenyl)tiofen och 16,6 g (60 mmol) DDQ. Efter kolonnkromatografering erhöles 3,4 g kristaller, smp 41-43°C. Omkristallisation ur etanol gav ren 5-fenyl-3-fluortiofen, smp 44°C. MS (m/e, %): 178, 100; 158, 15; 146, 16;

134, 18; 133, 57; 115, 18; 114, 17; 107, 22; 102, 17; 89, 11; 81, 22; 76, 32; 74, 23; 69, 20; 63, 33; 62, 20; 57, 26; 51, 31; 50, 35; 45, 43.

2-Fluor-4-metylsulfonyltiofen. 3,0 g (21 mmol) av en blandning innehållande 84 % 2-fluor-4-metyltiotiofen och 16 % 3-metyltiotiofen, 35 ml isättika och 10 ml 30 % väteperoxid värmdes vid 90°C under 90 min. Reaktionsblandningen kylades och neutraliserades med 2-N natriumhydroxid, varefter den extraherades två gånger med eter. De kombinerade eterfaserna torkades över magnesiumsulfat. Efter evaporering av eteren erhöles 2,7 g råprodukt, smp 82-87°C. Tre omkristallisationer ur etanol-vatten gav ren 2-fluor-4-metylsulfonyltiofen, smp 91-92°C. MS (m/e, %): 180, 74; 165, 60; 149, 5; 133, 1; 117, 51; 101, 58; 89, 13; 73, 12; 69, 21; 63, 18; 57, 100; 45, 26; 31, 12; 15, 17.

3-Fluor-5-metylsulfonyltiofen. Framställdes som 2-fluor-4-metylsulfonyltiofen ur 3,7 g (25 mmol) 3-fluor-5-metyltiotiofen innehållande ca 5 % 2-metyltiotiofen och 13 ml 30 % väteperoxid i 40 ml isättika. 3,7 g produkt, smp 77-82°C, erhöles, som efter tre omkristallisationer ur etanol-vatten gav ren 3-fluor-5-metylsulfonyltiofen, smp 81-82°C. MS (m/e, %): 180, 54; 165, 39; 149, 6; 133, 2; 117, 90; 101, 21; 89, 33; 82, 6; 81, 5; 73, 11; 69, 20; 63, 17; 57, 100; 45, 38; 15, 3.

2-Fluor-5-metylsulfonyltiofen. Framställdes på samma sätt som de andra sulfonerna ur 4,5 g (30 mmol) 2-fluor-5-metyltiotiofen innehållande 5 % 2-metyltiotiofen och 15 ml 30 % väteperoxid i 50 ml isättika. 3,7 g produkt med smp 51-54°C erhöles. Omkristallisation ur etanol-vatten gav ren 2-fluor-5-metylsulfonyltiofen, smp 54-55°C. MS (m/e, %): 18, 33; 165, 35; 149, 5; 133, 1; 117, 62; 101, 16; 89, 27; 81, 5; 73, 14; 69, 24; 63, 26; 57, 100; 45, 19; 31, 10; 15, 13.

2-Fluor-4-metyltiofen. 14,5 g (0,11 mol) av en blandning innehållande 92 % 2-fluor-4-tiofenaldehyd och 8 % 3-tiofenaldehyd, 22 ml 100 % hydrazinhydrat och 88 ml etylenglykol placerades i kolv försedd med destillationsuppsats och en termometer, vars spets sänkts under reaktionsblandningens yta, samt en mekanisk omrörare. Lösningen värmdes till 130-160°C, varvid vatten och överskott hydrazinhydrat destillerade över. En liten mängd ej vattenlöslig substans separerade ur destillatet

och hälldes tillbaka i reaktionskolven. Blandningen kylades till ca 50°C och 22 g kaliumhydroxidpastiller tillfogades. Destillationsuppsatsen utbyttes mot en god kylare, varefter kolven försiktigt värmdes till 100-110°C, då kvävgasutvecklingen ägde rum. När gasutvecklingen avstannat, återloppskokades blandningen 15 min. Kylaren byttes mot destillationsuppsatsen och produkten destillerades av. Destillatet extraherades med eter och de kombinerade eterfaserna tvättades med 6-N saltsyra och torkades över kalciumklorid. Destillation gav 7,0 g produkt, kp 107-109°C. Analytisk GK (kolonn M) vid 90°C visade att den innehöll ca 90 % 2-fluor-4-metyltiofen (rt: 1,8 min), ca 5 % 3-metyltiofen (rt: 2,3 min) och ca 5 % oidentifierade föreningar. Preparativ GK (kolonn B) vid 90°C gav ren 2-fluor-4-metyltiofen, $n_D^{20} = 1,4800$. MS (m/e, %): 116, 71; 115, 100; 97, 7; 95, 4; 83, 6; 71, 11; 69, 8; 63, 7; 57, 8; 51, 8; 45, 19; 39, 5.

5.7 Icke-fluorerade föreningar

3-Klortiofen. 114 g (0,7 mol) 3-bromtiofen¹³³ i 150 ml torr eter tillsattes i sakta ström och under kraftig omrörning till 760 ml 1,02-N n-butyllitium, som kylts till -70°C. 70 g (1 mol) torr klorgas inleddes under 3 timmar, varefter blandningen fick stå ytterligare 30 min vid -70°C. Temperaturen fick sedan stiga till ca 0°C, då blandningen hälldes ut i vatten. Eterfasen tvättades med tiosulfatlösning, sodalösning och vatten och torkades över magnesiumsulfat. Fraktionerad destillation gav tre fraktioner: Fraktion I, 22,0 g, med kp 120-133°C; fraktion II, 12,5 g, med kp 133-135°C och fraktion III, 24,0 g, med kp 100°C/120 mm Hg. Analytisk GK (kolonn J) vid 50°C visade att fraktion I, förutom 3-klortiofen, innehöll ca 20 % butylbromid, fraktion II var nästan ren 3-klortiofen (innehöll 1-2 % föroreningar), $n_D^{20} = 1,5495$, medan fraktion III innehöll ca 5 % 3-bromtiofen. Fraktionerna II och III användes direkt i nästa steg (se nedan).

2,5-Dibrom-3-klortiofen. 50 g (0,4 mol) 3-klortiofen, innehållande ca 3 % 3-bromtiofen, i 150 ml isättika fick reagera med 136 g (0,85 mol) brom i 150 ml isättika på samma sätt som tidigare beskrivits för 3-fluortiofen (se under 5.4 Metod C). Destillation gav 93 g (80 %) 2,5-dibrom-3-klortiofen, kp

104-106°C/11 mm Hg, $n_D^{20} = 1,6368$. Vid kylning kristalliserade föreningen. Den löstes i petroleumeter (kp 40-60°C), varefter lösningen kylades tills kristallisation inträffade. Kristallerna filtrerades av och torkades, smp 24-25°C. NMR (CCl_4): $\delta = 6,87$ ppm. [Funnet: C 17,8; H 0,37; S 11,6. Ber för C_4HBr_2ClS (276,39): C 17,38; H 0,38; S 11,60].

2-Brom-4-klortiofen. Framställdes på samma sätt som 5-brom-3-fluortiofen (se under 5.5 Metod D) ur 83 g (0,3 mol) 2,5-dibrom-3-klortiofen och 820 ml 0,42-N n-butyllitium. Destillation gav 43,5 g (74 %) 2-brom-4-klortiofen, kp 80-82°C/20 mm Hg, $n_D^{20} = 1,5970$. NMR (CCl_4): δ_3 eller 5 = 6,89 ppm, δ_5 eller 3 = 6,94 ppm, $J = 1,7$ Hz. [Funnet: C 24,6; H 1,08; S 16,1, Ber för C_4H_2BrClS (197,49): C 24,33; H 1,02; S 16,24].

4-Brom-2-klortiofen. Framställdes på samma sätt som 3-klortiofen ur 97 g (0,4 mol) 2,4-dibromtiofen, 135 410 ml 1,08-N n-butyllitium och 40 g (0,56 mol) torr klor. Genom fraktionerad destillation erhöles 43,4 g (55 %) 4-brom-2-klortiofen, kp 191-195°C. Då denna produkt innehöll något klorväte löstes den i eter, tvättades med bikarbonatlösning, torkades och omdestillerades vid förminskat tryck, kp 70-72°C/12 mm Hg, $n_D^{20} = 1,5991$. NMR (CCl_4): δ_3 eller 5 = 6,81 ppm, δ_5 eller 3 = 6,95 ppm, $J = 1,7$ Hz. [Funnet: C 24,5; H 1,07; S 16,3. Ber för C_4H_2BrClS (197,49): C 24,33; H 1,02; S 16,24].

LITTERATURFÖRTECKNING

1. Schuetz, R.D., Taft, D.D., O'Brien, J.P., Shea, J.L. och Mork, H.M., J. Org. Chem. 28 (1963) 1420.
2. Swain, C.G. och Lupton, Jr., E.C., J. Am. Chem. Soc. 90 (1968) 4328.
3. Taft, R.W., Price, E., Fox, I.R., Lewis, I.C., Andersen, K.K. och Davies, G.T., J. Am. Chem. Soc. 85 (1963) 709, 3146.
4. Gronowitz, S. och Hoffman, R.A., Arkiv Kemi 16 (1960) 539.
5. Hoffman, R.A. och Gronowitz, S., Arkiv Kemi 15 (1960) 45.
6. Hoffman, R.A. och Gronowitz, S., Arkiv Kemi 16 (1961) 515.
7. Hoffman, R.A. och Gronowitz, S., Arkiv Kemi 16 (1961) 563.
8. Hoffman, R.A. och Gronowitz, S., Arkiv Kemi 16 (1961) 501.
9. Gould, E.S., "Mechanism and Structure in Organic Chemistry" sid 445, Holt, Rinehart and Winston, Inc, New York 1959.
10. Balz, G. och Schiemann, G., Chem. Ber. 60 (1927) 1186.
11. Roe, A. i "Organic Reactions" Vol V, sid 193, John Wiley & Sons, Inc, New York 1960.
12. Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl) Band V/3, sid 213, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1962.
13. Gronowitz, S., Advances in Heterocyclic Chemistry 1 (1963) 1.
14. Steinkopf, W. och Müller, P.J., Ann. 448 (1926) 210.
15. Putohkin, N.I. och Yakovlev, V.I., Doklady Akad. Nauk S.S.S.R. 98 (1954) 89; Chem. Abstr. 49 (1955) 12431.
16. Putohkin, N.I. och Yakovlev, V.I., Chem. Abstr. 51 (1957) 16420.
17. Schreibler, H., Keintzel, E. och Falk, K., Chem. Ber. 87 (1954) 1184.
18. Dann, O., Chem. Ber. 82 (1949) 72.
19. Ref 12, sid 160.

20. Ref 12, sid 162.
21. Ref 12, sid 163.
22. Barth-Wehrenalp, G., J. Inorganic and Nuclear Chemistry 2 (1956) 266.
23. Inman, C.E., Oesterling, R.E. och Tyczkowski, E.A., J. Am. Chem. Soc. 80 (1958) 5286.
24. Ref 23, sid 6533.
25. Gershon, H., Renwick, J.A.A., Wynn, W.K. och D'Ascoli, R., J. Org. Chem. 31 (1966) 916.
26. Gabbard, R.B. och Jensen, E.V., J. Org. Chem. 23 (1958) 1406.
27. Joly, R. och Warnant, J., Bull. Soc. Chim. France 1961, 569.
28. Nakanishi, S., Morgan, R.L. och Jensen, E.V., Chem. Ind. (London) 1960, 1136.
29. Magerlein, B.J., Pike, J.E., Jackson, R.W., Vandenberg, G.E. och Kagan, F., J. Org. Chem. 29 (1964) 2982.
30. Nakanishi, S., Morita, Ken-ichi och Jensen, E.V., J. Am. Chem. Soc. 81 (1959) 5259.
31. Bloom, B.M., Bogert, V.V. och Pinson, Jr., R., Chem. Ind. (London) 1959, 1317.
32. a) Nakanishi, S. och Jensen, E.V., J. Org. Chem. 27 (1962) 702.
b) Nakanishi, S., J. Medicinal Chem. 7 (1964) 108.
33. Edwards, J. och Ringold, H.J., J. Am. Chem. Soc. 81 (1959) 5259.
34. Robinson, C.H., Bruce, N.F. och Oliveto, E.P., J. Org. Chem. 28 (1963) 975.
35. a) Neeman, M. och Osawa, Y., J. Am. Chem. Soc. 85 (1963) 232.
b) Neeman, M. och Osawa, Y., Tetrahedron Letters 1963, 1987.
36. Mills, J.S., Barrera, J., Olivares, E. och Garcia, H., J. Am. Chem. Soc. 82 (1960) 5882.
37. Kende, A.S. och MacGregor, P., J. Am. Chem. Soc. 83 (1961) 4197.
38. Taub, D., Chem. Ind. (London) 1962, 558.
39. Shechter, H. och Roberson, E.B., J. Org. Chem. 25 (1960) 175.

40. Freeman, J.P., J. Am. Chem. Soc. 82 (1960) 3869.
41. Machleidt, H., Ann. 667 (1963) 24; 676 (1964) 67.
42. Dean, F.H. och Pattison, F.L.M.,
Can. J. Chem. 41 (1963) 1833.
43. van Vleck, R.T., J. Am. Chem. Soc. 71 (1949) 3286.
44. Schuetz, R.D. och Nilles, G.P.,
J. Org. Chem. 36 (1971) 2188.
45. Sheppard, W.A., Tetrahedron Letters 1969, 83.
46. Schlosser, M. och Heinz, G., Chem. Ber. 102 (1969) 1944.
47. Barton, D.H.R., Godinho, L.S., Hesse, R.H. och Pechet, M.M.,
Chem. Commun. 1968, 804.
48. Barton, D.H.R., Danks, L.J., Ganguly, A.K., Hesse, R.H.,
Tarzia, G. och Pechet, M.M., Chem. Commun. 1969, 227.
49. Barton, D.H.R., Ganguly, A.K., Hesse, R.H., Loo, S.N.
och Pechet, M.M., Chem. Commun. 1968, 806.
50. Christie, K.O. och Pavlath, A.E.,
J. Org. Chem. 30 (1965) 3170, 4104.
51. Kollonitsch, J., Barash, L. och Doldouras, G.A.,
J. Am. Chem. Soc. 92 (1970) 7494.
52. Barbour, A.K. och Thomas, P., Ind. Engng. Chem.
58 (1966) 48.
53. Fuller, G., J. Chem. Soc. 1965, 6264.
54. Burdon, J., Campbell, J.G., Pearsons, I.W. och Tatlow, J.C.,
Chem. Commun. 1969, 27.
55. Burdon, J., Tatlow, J.C. och Thomas, D.F.,
Chem. Commun. 1966, 48.
56. Gronowitz, S., Arkiv Kemi 7 (1954) 361.
57. Clementi, S., Linda, P. och Marino, G.,
J. Chem. Soc. (B) 1970, 1153.
58. Östman, B., Arkiv Kemi 19 (1963) 499.
59. Markovitz, M., Ph. D. Thesis, New York University 1963.
60. Gronowitz, S. och Karlsson, L., Acta Chem. Scand.
17 (1963) 2120.
61. Emsley, J.A., Feeney, J. och Sutcliffe, L.H., "High
Resolution Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy",
Vol 2, sid 898. Pergamon Press, Oxford 1966.
62. Emsley, J.A., Feeney, J. och Sutcliffe, L.H., "High
Resolution Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy",
Vol 1, sid 155. Pergamon Press, Oxford 1965.

63. Davies, D.W., Mol. Phys. 13 (1967) 465.
64. Caldow, G.L., Mol. Phys. 11 (1966) 71.
65. Castellano, S. och Kostelnik, R.,
J. Am. Chem. Soc. 90 (1968) 141.
66. Loemker, J.E., Read, Jr., J.M. och Goldstein, J.H.,
J. Phys. Chem. 72 (1968) 991.
67. Ref 61, sid 903.
68. Gestblom, B. och Rodmar, S., Acta Chem. Scand.
18 (1964) 1767.
69. Jones, R.G., Hirst, R.C. and Bernstein, H.J.,
Can. J. Chem. 43 (1965) 683.
70. Lustig, E. och Diehl, P., J. Chem. Phys. 44 (1966) 2974.
71. Barbier, C., Faucher, H., Gagnaire, P. och Rosseau, A.,
J. Chim. Phys. 63 (1966) 283.
72. Hutton, H.M., Richardson, B. och Schaefer, T.,
Can. J. Chem. 45 (1967) 1795.
73. Page, Jr., T.F., Mol. Phys. 13 (1967) 523.
74. Loemker, J.E., Read, Jr., J.M. och Goldstein, J.H.,
Mol. Phys. 13 (1967) 433.
75. Mohanty, S., Mol. Phys. 13 (1967) 83.
76. Abraham, R.J., MacDonald, D.B. och Pepper, E.S.,
J. Chem. Soc. (B) 1967, 835.
77. Brown, P.J.N. och Money, E.F., Tetrahedron 23 (1967) 4047.
78. Lee, J. och Orrell, K.G., J. Chem. Soc. 1965, 582.
79. Thomas, W.A. och Griffin, G.E.,
Organic Magnetic Resonance 2 (1970) 503.
80. Boniz, W.B. och Lustig, E., J. Chem. Phys. 46 (1967) 366.
81. Snyder, L.C. och Andersson, E.W.,
J. Chem. Phys. 42 (1965) 3336.
82. Lawranson, I.J. och Jones, R.G., J. Chem. Soc. (B)
1967, 797.
83. Boden, N., Emsley, J.W., Feeney, J. och Sutcliffe, L.H.,
Mol. Phys. 8 (1964) 133.
84. Ref 61, kapitlen 10, 11 och 12.
85. Waugh, J.S. och Castellano, S., J. Chem. Phys. 35
(1961) 1900.
86. Schaefer, T., Can. J. Chem. 40 (1962) 1.
87. Castellano, S. och Sun, C.,
J. Am. Chem. Soc. 88 (1966) 4741.

88. Evans, Jr., H.B., Tarpley, A.R. och Goldstein, J.H.,
J. Phys. Chem. 72 (1968) 2551.
89. Tarpley, A.R., Evans, Jr., H.B. och Goldstein, J.H.,
J. Anal. Chem. 41 (1969) 402.
90. Cox, P.F., J. Am. Chem. Soc. 85 (1963) 380.
91. Hayamizu, K. och Yamamoto, O., J. Mol. Spectry
25 (1968) 422.
92. Bulman, M.J., Tetrahedron 25 (1969) 1433.
93. Hogben, M.G. och Graham, W.A.G.,
J. Am. Chem. Soc. 91 (1969) 283.
94. Abraham, R.J., MacDonald, D.B. och Pepper, E.S.,
J. Am. Chem. Soc. 90 (1968) 147.
95. Danyluk, S.S., Bell, C.L. och Schaefer, T.,
Can. J. Chem. 47 (1969) 4005.
96. Yoder, C.H., Tuck, R.H. och Hess, R.E.,
J. Am. Chem. Soc. 91 (1969) 539.
97. Axenrod, T., Pregosin, P.S., Wieder, M.J. och Milne, G.W.A.,
J. Am. Chem. Soc. 91 (1969) 3681.
98. Hayamizu, K. och Yamamoto, O., J. Mol. Spectry
29 (1969) 183.
99. Maciel, G.E. och Natterstad, J.J.,
J. Chem. Phys. 42 (1965) 2427.
100. Kamiński, B. och Krygowski, T.M.,
Tetrahedron Letters 1971, 103.
101. Dailey, B.P. och Shoolery, J.N.,
J. Am. Chem. Soc. 77 (1955) 3977.
102. Jaffe, H.H., Advances in Heterocyclic Chemistry
3 (1964) 209.
103. Butler, A.R., J. Chem. Soc. (B) 1970, 867.
104. Taylor, R., J. Chem. Soc. (B) 1970, 1364.
105. Butler, A.R. och Hendry, J.B.,
J. Chem. Soc. (B) 1970, 848.
106. Rodmar, S., icke publicerade resultat.
107. Hogben, M.G., Gay, R.S., Oliver, A.J., Thompson, J.A.J.
och Graham, W.A.G., J. Am. Chem. Soc. 91 (1969) 291.
108. Goodman, L. och Taft, R.W.,
J. Am. Chem. Soc. 87 (1965) 4385.
109. Taft, R.W. och Raksys, Jr., J.W.,
J. Am. Chem. Soc. 87 (1965) 4388.

110. Rodmar, S., Mol. Phys. 22 (1971) 123.
111. Santry, D.P. och Segal, G.A., J. Chem. Phys. 47 (1967) 158.
112. Santry, D.P., J. Am. Chem. Soc. 90 (1968) 3309.
113. Åkesson, B. och Gronowitz, S., Arkiv Kemi 28 (1967) 155.
114. Bowie, J.H., Cooks, R.G., Lawesson, S.-O. och Nolde, C., J. Chem. Soc. (B) 1967, 616.
115. McLafferty, F.W. och Gohlke, R.S., Anal. Chem. 31 (1959) 2076.
116. Emery, E.M., Anal. Chem. 32 (1960) 1495.
117. Aczel, T. och Lumpkin, H.E., Anal. Chem. 34 (1962) 33.
118. Kinney, Jr., I.W. och Cook, G.L., Anal. Chem. 24 (1952) 1391.
119. Hanus, V. och Cermak, V., Coll. Czech. Chem. Commun. 24 (1959) 1602.
120. Budzikiewicz, H., Djerassi, C. och Williams, D.H., Interpretation of Mass Spectra of Organic Compounds, sid 208. Holden-Day, Inc, San Francisco 1964.
121. Barnes, C.S. och Occolowitz, J.L., Austral. J. Chem. 16 (1963) 219.
122. Madsen, J., Nolde, C., Lawesson, S.-O., Schroll, G., Bowie, J.H. och Williams, D.H., Tetrahedron Letters 1965, 4377.
123. Meyerson, S. och Fields, E.K., Org. Mass Spectrom. 1 (1968) 263.
124. Goldsmith, D., Becher, D., Sample, S. och Djerassi, C., Tetrahedron Suppl. (7) 1966, 145.
125. Finar, I.L. och Millard, B.J., J. Chem. Soc. (C) 1969, 2497.
126. Beynon, J.H., Saunders, R.A. och Williams, A.E., The Mass Spectra of Organic Molecules, sid 322. Elsevier Publishing Company, Amsterdam 1968.
127. Freier, H.E., Nippoldt, B.W., Olsen, P.B. och Weiblen, D.G., Anal. Chem. 27 (1955) 146.
128. King, W.J. och Nord, F.F., J. Org. Chem. 14 (1949) 638.
129. Profft, E., Chem.-Ztg. 82 (1958) 295.
130. Hörnfeldt, A.-B., Acta Chem. Scand. 21 (1967) 1952.
131. Sicé, J., J. Am. Chem. Soc. 75 (1953) 3697.

132. Kosak, A.I., Palchak, R.J.F., Steele, W.A. och Selwitz, C.M., J. Am. Chem. Soc. 76 (1954) 4450.
133. Gronowitz, S. och Raznikiewicz, T., Org. Synth. 44 (1964) 9.
134. Lawesson, S.-O., Arkiv Kemi 11 (1957) 373.
135. Lawesson, S.-O., Arkiv Kemi 11 (1957) 317.
136. Gronowitz, S., Moses, P. och Håkansson, R., Arkiv Kemi 16 (1960) 267.
137. Mozingo, R., Harris, S.A., Wolf, D.E., Hoffhine, Jr., C.E., Easton, N.R. och Folkers, K., J. Am. Chem. Soc. 67 (1945) 2092.
138. Troyanowsky, C., Bull. Soc. Chim. France 1949, 847.
139. Gronowitz, S. och Frostling, H., Acta Chem. Scand. 16 (1962) 1127.

STUDENTLITTERATUR
LUND SWEDEN